DIE VITAMINE
UND IHRE
KLINISCHE ANWENDUNG

EIN KURZER LEITFADEN

VON

PROF DR. W STEPP
Direktor der I. Medizin. Universitätsklinik
München

DOZ. DR. J KÜHNAU
Direktor des Städt. Forschungsinstituts für
Bäderkunde und Stoffwechsel Wiesbaden

DR. PHIL. ET MED HABIL. H SCHROEDER
Ass.-Arzt an der I. Medizin. Universitätsklinik München

Zweite umgearbeitete und erweiterte Auflage



1 9 5 7

FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART

Druck der Hoffmannschen Buchdruckerei Felix Krais, Stuttgart

Vorwort zur zweiten Auflage

Als uns der Verleger im Herbst des vergangenen Jahres die Mitteilung machte, daß innerhalb kürzester Frist unser im März erschienenes kleines Werk vergriffen sein würde, sahen wir uns vor die Aufgabe gestellt, eine neue Auflage vorzubereiten. Daß wir uns zu einer völligen Neubearbeitung würden entschließen müssen, war uns von vorneherein klar, denn wohl in keinem anderen Zweige medizinischer oder naturwissenschaftlicher Forschung sind die Fortschritte so stürmisch, wie auf dem der Vitaminlehre, ist doch fast jedes Kapitel im Augenblicke seiner Vollendung durch neue Erkenntnisse schon wieder überholt. So stellte es sich als notwendig heraus, manche Kapitel völlig neu zu schreiben, bei anderen wieder genügte es, sie zu überarbeiten und zu ergänzen. Wir hoffen, daß das Buch auch in seiner neuen Fassung ein gutes Bild vom gegenwärtigen Stand der Forschung vermitteln wird. Auf der anderen Seite wissen wir sehr wohl, daß die Forderung nach Einheitlichkeit der Darstellung nicht überall erfüllt ist. Auch waren uns hinsichtlich des Stoffes gewisse Grenzen gezogen. Der Umfang des Buches durfte nicht über ein gewisses Maß hinaus anwachsen, vor allem aber durfte der Gesichtspunkt des klinisch praktisch Wichtigen nicht aus dem Auge verloren werden. Wer Vollständigkeit sucht, muß zu den umfangreicheren Werken und zu den Originalarbeiten greifen. Möge das Büchlein sich auch in der neuen Form Freunde erwerben!

München Wiesbaden, Juni 1937

Stepp, Kühnau, Schroeder

Vorwort zur ersten Auflage

Wohl kein anderer Zweig der medizinischen Forschung hat eine so stürmische Entwicklung erlebt, wie die Lehre von den Vitaminen in den letzten Jahren. Wir sehen heute in diesen Substanzen nicht nur lebenswichtige Bestandteile der Nahrung, die dem tierischen und menschlichen Organismus für die Lebensvorgänge in jeder einzelnen Zelle ebenso unentbehrlich sind, wie für die Zusammenarbeit der Organe und Organsysteme, sondern darüber hinaus Stoffe, an die das Geschehen in der lebendigen Welt schlechthin gebunden ist. Wenn es erlaubt ist, dem Wort Pflügers „Ohne Eiweiß kein Leben" das Wort an die Seite zu stellen „Ohne Vitamine kein Leben", so mag man ermessen, was es bedeutet, daß es in den letzten Jahren gelungen ist, in der Aufklärung des chemischen Baues der Vitamine vorwärts zu kommen. Der Vorteil, daß man daran gehen kann, nun mit reinen Stoffen zu arbeiten, liegt klar vor Augen. Die Möglichkeit ihrer pharmakologischen und toxikologischen Prüfung ist gegeben. Die Frage der Dosierung kann eindeutig beantwortet werden. Darüber hinaus ist man in der Lage, die Vitamine auf Heilwirkungen zu untersuchen, die über ihre Eigenschaften als Ergänzungsstoffe hinausgehen.

Die hier angedeuteten Fragen stehen mitten in der Bearbeitung. Ihre Bedeutung für den Arzt, der die Vitamine zu Heilzwecken verwenden will, ist nicht zu bestreiten. Aus der Empfindung heraus, daß dem im Krankenhause wie dem in der Praxis tätigen Arzt die Möglichkeit gegeben werden müsse, sich über die Vitaminlehre an der Hand einer leicht faßlichen Darstellung mit vorzüglicher Berücksichtigung des rein Praktischen zu unterrichten, entstand so der Gedanke, eine kurzgefaßte Übersicht über das neue große Wissensgebiet zu schreiben. Wenn wir unsere Aufgabe nicht aus dem Auge verlieren wollten, mußten wir uns sowohl hinsichtlich des experimentellen Tatsachenmaterials wie hinsichtlich der Beobachtungen und Erfahrungen am kranken Menschen strengste Beschränkung auferlegen. Nur das Wichtigste konnte gebracht, und von den um die Vitaminforschung verdienten Forschern konnten nur einige wenige genannt werden. Wenn wir unsere eigenen besonders reichen Erfahrungen über den Stoffwechsel der Vitamine A und C sowie über ihre therapeutische Verwendung bewußt ausführlicher mitgeteilt haben, so deswegen, weil

wir uns mit diesen Fragen ganz besonders gründlich befaßt haben. Wir sind der festen Überzeugung, daß die Vitamintherapie noch ganz in den Anfängen steckt. Möge dieses Büchlein sie in ihrer Entwicklung fördern helfen. Kritikloser Optimismus wird dabei ebenso vermieden werden müssen wie unfruchtbare Resignation.

München Wiesbaden, Anfang 1936

Stepp, Kühnau, Schroeder

stimmen. Belastungsversuche mit verhältnismäßig großen Mengen von Vitamin B_1 haben ergeben, daß bei oraler Zufuhr nur etwa 3 bis 5% der zugeführten B_1 Menge im Harn ausgeschieden werden.

Auch zur Bestimmung des Vitamin B_1 im Blutplasma eignet sich die von Karrer ausgearbeitete Methode.

Wir selbst haben in einer ganzen Reihe von Harnen die Thiochrombestimmung angestellt, konnten aber feststellen daß in einigen Fällen die Eigenfluoreszenz des Harns eine verhältnismäßig große Fehlerquelle bildet. Um diesen Fehler auszuschalten, haben wir versucht, die auf Vitamin B_1 zu prüfende Lösung zuerst erschöpfend mit Butylalkohol zu extrahieren, bis die Butylalkoholschicht nicht mehr blau fluoreszierte. Erst dann haben wir die Oxydation mit Ferricyankali ausgeführt und gelangten nun zu gut verwertbaren Ergebnissen. Unsere eigenen Untersuchungen haben *ergeben daß im Harn normaler Personen im Laufe* von 24 Stunden mehr Vitamin B_1 ausgeschieden wird, als Karrer angibt im Durchschnitt bis zu 300—500 γ. Im Magensaft fanden wir niemals Vitamin B_1.

Von den meisten anderen Autoren wird vorgeschlagen, einen sogenannten Blindversuch anzustellen, d. h. die Harnprobe ohne vorherige Oxydation mit Ferricyankali mit Butylalkohol zu extrahieren, die Intensität dieser Fluoreszenz zu messen und bei der Auswertung der Vitamin B_1 Bestimmung entsprechend zu berücksichtigen. Meist fluoresziert der Isobutylalkoholauszug des nicht mit Ferricyankalium behandelten Harns schon blau. Ob es sich dabei um Thiochrom d. h. bereits im Organismus, vielleicht in der Niere, oxydiertes Vitamin B_1 handelt, konnten wir bis jetzt noch nicht einwandfrei feststellen. Wir fanden allerdings, daß im Reagenzglasversuch in Gegenwart von Spuren H_2O_2 und Haemin als Peroxydaseferment eine Oxydation des Vitamins B_1 zu Thiochrom stattfindet. Es ist nun durchaus möglich daß durch Einwirkung der Peroxydasen des Organismus ein beträchtlicher Teil des Vitamin B_1 oxydiert und als Thiochrom ausgeschieden wird. Bei Anstellung von Vitamin B_1-Stoffwechsel Untersuchungen wird es *daher angezeigt sein, einer evtl. intermediären Thiochrombildung* mehr Aufmerksamkeit als bisher zuzuwenden. Vor allem wird es notwendig sein größere Mengen von Harn aufzuarbeiten und zu versuchen, in den Konzentraten Thiochrom durch Isolierung nachzuweisen.

Bei der Durchführung von Vitamin B_1 Belastungsversuchen kann man auf die Frankonitadsorption verzichten.

0.5 ccm Harn werden mit 1 ccm einprozentiger Kaliumferricyanidlösung und 3 ccm zehnprozentiger Natronlauge etwa zwei Minuten geschüttelt. Das gebildete Thiochrom extrahiert man in der üblichen Weise mit 12 ccm Isobutylalkohol durch wiederholtes Schütteln. Die Isobutylalkoholschicht wird nach kurzem Stehenlassen durch Zentrifugieren oder Filtrieren geklärt und unter der Quarzlampe gegen Thiochromstandardlösung verglichen. Man benutzt zu diesem Vergleich

tigsten therapeutischen Hilfsmittel bei den verschiedensten Krankheitszuständen geworden. Es wurde gefunden daß die Möglichkeit zur Entstehung von Vitamin B_1 Mangel-Symptomen auch in unseren Breiten durchaus gegeben ist. Eine große Anzahl von Krankheiten, über deren eigentliche Ursache man sich keine richtige Vorstellung bilden konnte, erwies sich bei näherer Durchforschung durch den Mangel an Vitamin B_1 bedingt. Die systematische Untersuchung unserer wichtigsten Nahrungsmittel brachte als Ergebnis daß bestimmte Kostformen, die verhältnismäßig sehr gebräuchlich sind, einen überraschend geringen Gehalt an diesem Vitamin aufweisen. Weiterhin ließen entsprechende Untersuchungen erkennen, daß der B_1 Bedarf des Menschen innerhalb weiter Grenzen schwankt und daß er in ganz ausgeprägtem Maße von der Qualität und der Quantität der gereichten kalorischen Nährstoffe abhängig ist.

Die geglückte Ausarbeitung einer sogar sehr exakten chemischen Methode zur Feststellung von Vitamin B_1 wird unsere Kenntnisse über den Vitamin B_1 Stoffwechsel im Organismus noch wesentlich vertiefen

Das Prinzip das dieser Methode zugrundeliegt, beruht auf der von JANSEN mitgeteilten Beobachtung daß in alkalischer Lösung Vitamin B_1 durch Ferricyankali zu Thiochrom einem unter der Quarzlampe blau fluoreszierenden Farbstoff oxydiert wird. Die Intensität dieser Fluoreszenz ist dem Vitamin B_1 Gehalt proportional und kann mit Standardlösungen von Thiochrom verglichen werden. Um den Ausbau dieser Methode haben sich schweizerische und holländische Autoren besondere Verdienste erworben. Zur Vitamin B_1 Bestimmung im Harn verfährt man wie folgt 100 ccm Harn werden mit 1 ccm Eisessig angesäuert und mit 2 g „Frankonit" (Adsorptionsmittel) geschüttelt. Dabei wird das Vitamin B_1 an Frankonit adsorbiert. Durch Zentrifugieren oder Filtrieren sammelt man den Frankonitniederschlag wäscht ihn zwei bis dreimal mit Wasser aus und trocknet. Eine Menge von 150 mg des getrockneten Frankonitniederschlags wird mit etwa 0 4 ccm einer einprozentigen Kalium Ferricyanid Lösung und 3 ccm zehnprozentiger Natronlauge einige Minuten geschüttelt. Nach dieser Zeit extrahiert man das gebildete Thiochrom mit 12 ccm Isobutylalkohol und vergleicht die Intensität der Fluoreszenz unter der Quarzlampe unter Vorschaltung eines Nickeloxydfilters gegen eine Thiochromlösung von bekanntem Gehalt[1]

Auf diese Weise hat KARRER ermittelt, daß bei normalen Ernährungsbedingungen im Laufe von 24 Stunden mit dem Harn etwa 70 bis 80 γ Vitamin B_1 ausgeschieden werden d. s. ungefähr 35 bis 40 internationale Vitamin B_1 Einheiten. Die Methode erlaubt es, unter Berücksichtigung der Eigenfluoreszenz des Harns noch 3 bis 5 γ B_1 pro 100 ccm zu be

[1] Eine Methode, die die Frankonitadsorption überhaupt vermeidet, ist in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift Nr 11 vom 1 April 1938 ausführlich beschrieben.

Ermittlung des Vitamingehaltes erlauben Besonders ausgebaut wurden Bestimmungsmethoden für das Vitamin C, für das Vitamin B_1 und schließlich für das Vitamin A. Da wir annehmen, daß derartige Methoden weite Kreise der Ärzteschaft interessieren und da wir uns selbst von ihrer relativen Zuverlässigkeit überzeugen konnten, seien ihre Grundzüge im folgenden kurz beschrieben

Chemische Bestimmungsarten für Vitamin C

Das Vitamin C (l Ascorbinsäure) ist gekennzeichnet durch eine aus geprägte Reduktionsfähigkeit. Auf dieser Eigenschaft beruhen im Prin zip alle zu seinem quantitativen Nachweis herangezogenen Maßnahmen Besonders rasch wird die wässrige Auflösung eines blauen Farbstoffes des Dichlorphenol indophenols (Tillmanns Reagens) durch anwe sendes Vitamin C zum farblosen Leukostoff reduziert. Zur Bestimmung des Vitamins C verfährt man daher meist so daß man zu einer abge messenen Farbstoffmenge tropfenweise die auf Vitamin C zu prüfende Flüssigkeit, z. B Harn oder Serum zusetzt und beobachtet, nach wel chen zugegebenen Mengen die Entfärbung eintritt.

Prof Scheer hat nun, um die Methode noch zu vereinfachen ein Vita min-C-Reagenzpapier durch Imprägnieren von Filtrierpapier mit Di chlorphenol indophenol dargestellt. Taucht man dieses Papier in eine vitamin C-haltige Flüssigkeit, z. B Harn, so wird je nach der Konzen tration des Urins an Vitamin C das Reagenzpapier in verschieden schneller Zeit entfärbt. Stellt man mittels Sekundenzeigers die Zeit bis zur völligen Entfärbung fest, so beobachtet man, daß bei „vitamin C gesättigten“ Personen innerhalb einer halben Minute die Entfärbung eintritt. Verzögerte Entfärbungszeiten (bis zu 90 Sek.) deuten auf einen Vitamin C-Mangel der betreffenden Versuchsperson. Allerdings darf aus dieser längeren Verzögerung der Entfärbung nicht unbedingt auf C-Mangel geschlossen werden.

Ein weiteres interessantes Verfahren zur raschen Bestimmung des C-Gehaltes im lebenden Organismus ist von ROTTER ausgearbeitet worden. Injiziert man intrakutan eine frisch bereitete n/400 Lösung von Dichlor phenol indophenol (Tillmanns Reagens) in einer solchen Menge, daß Quaddeln von etwa 2 mm Durchmesser auftreten so bleicht der Farbstoff falls Sättigung des Organismus an Vitamin C vorliegt, in 3 bis 5 Minuten aus Eine Reduktionszeit zwischen 5 und 10 Minuten weist auch noch nicht auf ein Vitamin C-Defizit hin. Wenn aber die Reduktionszeit 10 Minuten überschreitet, dann besteht ein ausge sprochener Mangel an Vitamin C.

Chemische Bestimmung von Vitamin B_1

Besondere Schwierigkeiten bildete noch bis vor wenigen Monaten der chemische Nachweis des Vitamin B_1 Dieses Vitamin ist, wie zahlreiche Forschungen der beiden letzten Jahre ergeben haben, eines der wich

als Gefäße am besten Reagenzgläser von gleicher lichter Weite und hat darauf zu achten, daß der Flüssigkeitsspiegel in beiden Proben gleich hoch ist.

Auch bei diesen Versuchen muß die Eigenfluoreszenz des Harns berücksichtigt werden. Man stellt also entweder einen sogenannten Blindversuch an oder extrahiert vor Anstellung der Oxydation die zur Bestimmung verwendeten 0,5 ccm Harn so lange mit Isobutylalkohol, bis dieser unter der Quarzlampe nicht mehr fluoresziert.

Wir verabreichten bei einer Anzahl anscheinend gesunder Versuchspersonen oral etwa 3000 internationale Vitamin B_1 Einheiten in Form von Be Vitrat liquidum und konnten feststellen, daß in allen Fällen die Vitamin B_1 Ausscheidung mit dem Urin schon nach 1 bis 1½ Stunden einsetzt. Nach 6 bis 8 Stunden läßt sich keine weitere Ausscheidung mehr beobachten. Von dem gesamten zugeführten Vitamin B_1 wurden etwa 5 bis 10% der eingenommenen Menge mit dem Harn ausgeschieden.

Anders liegen die Ausscheidungsverhältnisse nach parenteraler Zufuhr des B_1. Injiziert wurden 2 ccm Be Vitrat (= 500 internationale Einheiten Vitamin B_1). Auch hier ist die Ausscheidung nach 6 bis 8 Stunden beendet. Von dem parenteral zugeführten Vitamin B_1 werden allerdings 40—60% ausgeschieden. Offenbar findet auch bei normalen Personen im Magen Darm Kanal eine Umwandlung des Vitamin B_1 statt.

Bestimmung von Vitamin A

Das fettlösliche A Vitamin läßt sich im Serum und Harn rasch auf chemischem Wege bestimmen. Zu seinem Nachweis benützt man im allgemeinen die sogenannte Carr Price Reaktion. Versetzt man vitamin A haltige Lösungen mit einer ca. 20prozentigen Auflösung von Antimontrichlorid in Chloroform, so entsteht je nach der Intensität des Vitamin A Gehaltes eine Blaufärbung. Diese Blaufärbung ist allerdings der Konzentration des Vitamins A nicht direkt proportional. Außerdem werden mit der Carr Price Reaktion auch die Provitamine A mitbestimmt. Die Methode eignet sich also nur mehr oder weniger zur qualitativen A Bestimmung. Sie fällt positiv aus mit Serum und ist in diesem Fall auch ziemlich spezifisch. Der Vitamin A Spiegel im Serum schwankt schon physiologischerweise beträchtlich. Erniedrigt ist er immer dann, wenn die Fettresorption gestört ist. Eine Erhöhung kann festgestellt werden bei der Lipämie des Diabetikers und bei Nephrose. Bei Lipämien nicht diabetischer Genese findet man normale Werte. Unter physiologischen Bedingungen wird Vitamin A im Harn nicht ausgeschieden. Bei Schwangerschaft, gewissen Infektionskrankheiten, besonders Tuberkulose, soll jedoch Vitamin A Ausscheidung bestehen. Der qualitative Nachweis von Vitamin A im Harn wird daher ein gewisses klinisches Interesse beanspruchen dürfen. Er läßt sich verhältnismäßig einfach führen.

5 bis 10 ccm Harn werden mit 5 bzw. 10 ccm Chloroform kräftig durchgeschüttelt. Nach Schichtentrennung wird das Chloroform abgelassen, im Reagenzglas mit etwa 1 g Natriumsulfat siccum geschüttelt, um die letzten Reste von Wasser, die die Reaktion stören würden, zu beseitigen. 0,5 bis 1 ccm der getrockneten vitamin-A-haltigen Chloroformlösung versetzt man mit 2,5 bzw. 5 ccm des Antimontrichloridreagens. Blaufarbe zeigt das Vorhandensein von Vitamin A an.

Die hier kurz beschriebenen Methoden dienen alle zur raschen Orientierung über den Vitaminhaushalt. Mit Ausnahme der B_1-Bestimmung sind sie nicht sehr spezifisch. Sie genügen aber im großen und ganzen, um einen raschen Aufschluß über den Vitaminstoffwechsel des betreffenden Patienten zu erhalten, und können so einen wichtigen Fingerzeig für die einzuschlagenden therapeutischen Maßnahmen in dem einen oder anderen Falle abgeben. Am besten wird es sein, wenn man sogenannte Belastungsversuche anstellt, das heißt die betreffenden Vitamine zusätzlich zuführt. Beobachtet man keine wesentliche Zunahme der Vitamine in den untersuchten physiologischen Flüssigkeiten, meist Harn, so kann mit Recht auf ein bestehendes Vitamindefizit geschlossen werden.

Literatur: K. Scheer, Münchner Med. Wochenschrift 1938, Nr. 7. — H. Rotter, Wiener Klinische Wochenschrift 1938, Nr. 7. — Karrer, Helvetica Chemica Acta, Volumen XX, Fasciculus Quintus. — Ammon und Dirscherl, „Fermente, Hormone, Vitamine“, Georg Thieme Verlag, Leipzig 1938. — Ritsert, Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 14. — Mahlo, Dtsch. Med. Wschr. 1938, Nr. 14.

Neueres zum Wirkungsmechanismus der Biokatalysatoren

„Es scheint fast so, als würde die physiologische Chemie ein Teil der katalytischen werden.“ Diese für die augenblickliche Entwicklung der physiologischen Chemie so bedeutsamen Worte hat der geniale schwedische Chemiker Berzelius geprägt.

Allmählich aber erst, bedingt und wesentlich gefördert durch die Ermittlung der chemischen Konstitution und physikalischen Eigenschaften der Hormone und Vitamine, beginnt die physiologische Chemie nun immer mehr und mehr die ihr vor fast 100 Jahren vorausgeahnten Bahnen einzuschlagen. Der Versuch, die Hormon- und Vitaminwirkungen auf katalytische Erscheinungen zurückzuführen, konnte alle schwebenden Fragen so lange nicht befriedigend erklären, wie man sich noch keine genauen Vorstellungen über das Wesen der Katalyse gebildet hatte.

Neueste physikalisch-chemische Forschungsergebnisse erlauben es, alle Substanzen, die eine katalytische Wirkung auslösen, von einem gemein-

Inhaltsverzeichnis

Vitamin A

Die Gruppe der B-Vitamine

Vitamin C

Allgemeines

Die klinische Anwendung des C Vitamins

Vitamin D

Allgemeines

Übersicht über die bis heute bekannten Vitamine

In folgender Tabelle sind alle Vitamine, deren Existenz zur Zeit feststeht, zusammen gestellt. Im Text werden nur diejenigen von ihnen behandelt, die nachweislich für den Menschen *von Bedeutung sind.*

Buchstaben-bezeichnung des Vitamins	Bezeichnung des Vitamins nach der Funktion	Bemerkungen
	I. Fettlösliche Vitamine	
Vitamin A	Antixerophthalmisches Vitamin	
Vitamin D	Antirachitisches Vitamin	
Vitamin E	Antisterilitäts Vitamin	Nicht einheitlich
Vitamin K	Antihämorrhagisches Vitamin (Dam, Schönheyder)	Für das Huhn, wahrscheinlich auch für den Menschen unentbehrlich wohl identisch mit dem Faktor T von Schiff Hirschberger
—	Fettlösliches Wachstumsvitamin (Coward Key Morgan)	[1])
	II. Wasserlösliche Vitamine	
Vitamin B_1 (in Amerika Vitamin B)	Antineuritisches Vitamin (Aneurin)	
Vitamin B_2 Komplex (in Amerika Vitamin G) bestehend aus		
1. Vitamin B_2	Wachstumsvitamin, thermostabil (Laktoflavin)	
2. PP Faktor	Pellagraschutzstoff des Menschen (Antiblacktonguefaktor)	
3. Vitamin B_6	Pellagraschutzstoff der Ratte (Antiakrodyniefaktor)	
4. —	Antianämisches Vitamin („extrinsic factor" Castle Hämogen Reimann)	
5. —	Rattensprue- und ziegenmilchanämieverhütender Faktor (Uropterin, Tschesche Wolf)	*Identität* mit dem Antisprue-vitamin des Menschen nicht sicher
6. —	Hühnerdermatitisverhütender Faktor („Filtratfaktor", Lepkovsky Jukes)	Für Mensch, Hund und Huhn unentbehrlich

[1]) Identisch mit Faktor Y v Chick Copping

Historische Einleitung

Mit der von Max v. Rubner entwickelten energetischen Betrachtungsweise des Stoffwechsels, die die Ernährungsvorgänge in einer bis dahin nicht erreichten Übersichtlichkeit darzustellen erlaubte, schienen die Grundlagen der von C. v. Voit und seiner Schule geschaffenen Ernährungsphysiologie bis ins letzte gefestigt zu sein. Vereinzelte Versuchsergebnisse aus den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts, die mit der Lehre von Voit und Rubner nicht in Einklang zu bringen waren, unter ihnen vor allem die Forschungen Lunins aus dem Bungeschen Laboratorium in Basel, waren teils unbeachtet geblieben, teils vergessen worden. Man begann sich ihrer wieder zu erinnern, als von seiten der Tropenärzte auf Grund neuerer Studien die Beriberikrankheit als Ernährungsstörung aufgefaßt wurde, die auf vorwiegender Ernährung mit geschliffenem Reis beruhe. Entscheidend gestützt wurde diese Anschauung durch die Entdeckung der experimentellen Polyneuritis durch Eijkman im Jahre 1897 und die sich anschließenden Arbeiten von G. Grijns, Axel Holst und zahlreicher anderer Forscher. Sie alle trugen dazu bei, den Boden für die in den folgenden Jahrzehnten sich vollziehenden Wandlungen unserer Anschauungen über die Ernährung vorzubereiten. Freilich, die feste Überzeugung, daß außer den Hauptnährstoffen noch andere, bis dahin unbekannte Substanzen für Wachstum, Erhaltung und Fortpflanzung der Tierwelt und auch des Menschen unentbehrlich seien, setzte sich ganz allgemein erst durch, als in umfassenden neuen systematischen Ernährungsversuchen, in denen die Bedingungen immer schärfer gestaltet wurden, bei aller Verschiedenheit der Methodik die Ergebnisse alle in die gleiche Richtung wiesen. Man hatte Kostformen benützt, die teils durch Extraktion mit Alkohol und Äther von den Lipoiden befreit waren, teils aus reinsten Nährstoffen künstlich zusammengesetzt waren. Alle Versuchstiere (Mäuse, Ratten, Tauben usw.) zeigten übereinstimmend das gleiche Verhalten. Das Wachstum hörte auf, es kam zu Gewichtsstillstand, Gewichtsabnahme, Verfall und Tod. Zugabe der der Nahrung entzogenen Stoffe, bzw. gewisser Extrakte, selbst kleinster Mengen, vermochte den Nahrungsfehler auszugleichen, bereits kranke Tiere erholten sich rasch, während gesunde bei rechtzeitiger Zufuhr der Extrakte gesund erhalten werden konnten. Von den Arbeiten, die überzeugende experimentelle Beweise beibrachten, seien genannt die von Stepp

Schaumann Hopkins Casimir Funk Osborne und Mendel McCollum und anderen.

Die Arbeit der letzten Jahre insbesondere die Aufklärung der chemischen Zusammensetzung mehrerer Vitamine, hat das neue Gebiet gewaltig erweitert. Die enge Verbindung der Vitamine mit den Hormonen hat jetzt schon für das Studium der Pathogenese mancher Krankheitszustände entscheidend Neues beigebracht. Nicht geringer ist der Nutzen, den das ärztliche Wirken von dieser Forschungsarbeit bisher erfahren hat und sicher noch erfahren wird. Die Vitamine sind nicht nur bedeutungsvoll geworden als Ergänzungsstoffe, man hat vielmehr auch Heilwirkungen an ihnen erkannt, die sie, wie es scheint, unabhängig von den Aufgaben, die ihnen als Nahrungsstoffe zukommen, zu leisten vermögen.

Begriffsbestimmung der Vitamine

Avitaminosen und Hypovitaminosen

Seitdem man Kenntnis hat von der Lebensnotwendigkeit gewisser Bestandteile der Nahrung die in kleinsten Mengen starke Wirkungen entfalten, hat man den hierfür geprägten Vitaminbegriff immer wieder neu zu fassen versucht, sobald die Fortschritte der Forschung dies notwendig machten. Das Bedürfnis, der neu entdeckten Stoffgruppe einen Platz unter den Aufbaustoffen der lebenden Natur zuzuweisen, hat in neuerer Zeit dazu geführt, sie den Hormonen an die Seite zu stellen Man betrachtete die Vitamine als Stoffe mit spezifischer Wirkung die in der Pflanzenwelt gebildet werden und im Leben der pflanzlichen Zelle bestimmte Aufgaben zu erfüllen haben die Hormone galten als Produkte der Tierwelt denen ähnliche Aufgaben im tierischen Leben zufallen. In den letzten Jahren hat man nun mehr und mehr erkannt, daß eine solche Formulierung den tatsächlichen Verhältnissen nicht gerecht wird. Es gibt Vitamine, die nicht nur in der Pflanze, sondern auch im Tierkörper gebildet werden, und umgekehrt Hormone, die auch in den pflanzlichen Organismen überall zu finden sind als Beispiele für diese beiden Fälle mögen genannt werden das Vitamin C, das in der Leber mancher Tiere gebildet wird und das Follikelhormon, das in der Pflanzenwelt in weitester Verbreitung vorkommt und beispielsweise in der Steinkohle *uns aus* einer Zeit vor mehr als 100 Millionen Jahren bis heute erhalten wurde. So ist also die strenge Trennung zwischen Vitaminen und Hor*monen nicht mehr aufrechtzuerhalten und zwar nicht* nur vom Standpunkt der allgemeinen Biologie, sondern auch von rein chemischen Gesichtspunkten aus. So verschieden die chemischen Konfigurationen sind, denen wir bei den beiden Stoffgruppen begegnen so muß doch andererseits festgestellt werden, daß ein bestimmter chemischer Bauplan, wie er z. B in den

Sternen zutage tritt, bald bei den Vitaminen, bald bei den Hormonen angetroffen wird. Vom Standpunkte der allgemeinen Biologie muß man es als einen Fortschritt in dem Streben nach einer einheitlichen Naturbetrachtung betrachten, wenn *Hans von Euler* vorschlägt, *in den Vitaminen und Hormonen ganz allgemein Katalysatoren und Reizstoffe der Natur zu sehen*. Die Katalysatoren und Reizstoffe im Leben der Pflanzen und Tiere bestehen häufig aus einer aktiven, sog prosthetischen Gruppe und einer weiteren Gruppe von hochmolekularem Bau meist eiweißartiger Natur, der die Aufgabe zufällt, die Bindung der prosthetischen Gruppe an die Zelle zu vermitteln. Die Vitamine und Hormone wären also in diesem Sinne als die aktiven eigentlichen Wirkstoffe anzusprechen, die zu ihrer Wirksamkeit an und in den Zellen einer Bindung an eine hochmolekulare Gruppe bedürfen. Die aktive und die hochmolekulare Gruppe würden dann als Ganzes das ausmachen, was wir als *Enzym* bezeichnen. Anstatt von Vitaminen und Hormonen würde man von *Vitazymen* und *Hormozymen* zu sprechen haben, und die ganze Gruppe von derartigen Stoffen könnte durch die Bezeichnung *Ergozyme* charakterisiert werden v *Euler* stellte sich vor daß die Vitazyme und Hormozyme, die mit dem Blut in alle Teile des Körpers gebracht werden, von den sog *Apofermenten* abgefangen werden Vitazyme bzw Hormozyme mit dem Apoferment zusammen würden dann das vorstellen, was die Chemie als *Holoferment* bezeichnet. Mit dieser Kennzeichnung der Vitamine und Hormone ist genügend zum Ausdruck gebracht, daß sie als Energiespender praktisch nicht in Frage kommen, was übrigens schon aus quantitativen Gesichtspunkten undenkbar ist.

Haben wir mit dieser neueren Betrachtung die strenge Trennung zwischen Vitaminen und Hormonen grundsätzlich beseitigt, so wird man doch vorläufig aus praktischen Gründen jede der beiden Stoffgruppen für sich zu behandeln haben. Wir dürfen sagen, der Tierkörper ist im allgemeinen darauf angewiesen, die Vitamine mit der Nahrung entweder in fertiger Form oder als Vorstufe aufzunehmen (aus welcher teils mit Hilfe strahlender Energie, teils unter katalytischer Mitwirkung anderer Diätfaktoren der spezifische Stoff hergestellt wird) da er ihre Synthese nicht zu vollziehen vermag Er bezieht sie praktisch in jedem Falle aus dem Pflanzenreich, entweder direkt mit der Pflanzennahrung oder indirekt mit tierischen Nahrungsmitteln. Wird von den lebenswichtigen Stoffen zu wenig zugeführt (infolge ungenügenden Gehaltes in der Nahrung oder infolge gestörter Resorption bei krankhaften Veränderungen des Magendarmkanals, bei bakterieller Zerstörung ebendaselbst) so werden (nach Erschöpfung der im Körper vorhandenen Bestände) die mit ihnen verknüpften Funktionen gestört. Es entwickeln sich „*Insuffizienzerscheinungen*“ mit mehr oder weniger scharf gezeichneten Krankheitsbildern die man als *Avitaminosen* bzw *Hypovitaminosen* bezeichnet.

Besondere und praktisch wichtige Beziehungen zwischen Vitaminen und Hormonen

Wenn im vorausgehenden Abschnitt die bisher durchgeführte strenge Trennung zwischen Vitaminen und Hormonen abgelehnt wurde im Hinblick darauf daß den beiden Stoffgruppen in der Natur eine gemeinsame Aufgabe zufällt (die Aufgabe nämlich, als Katalysatoren und Reizstoffe zu wirken), so kann doch andererseits nicht übersehen werden, daß die Mehrzahl der in der Pflanzenwelt gebildeten Vitamine von den tierischen Organismen nicht synthetisiert werden kann, eine Tatsache, in der sich gleichzeitig die Abhängigkeit des tierischen Lebens von der Pflanzenwelt ausdrückt. Das würde bedeuten, daß die Vitamine phylogenetisch viel älter sind als die Mehrzahl der Hormone, die größtenteils erst bei den höher organisierten tierischen Lebewesen in besonderen Organen, den Hormondrüsen, gebildet werden. So hat man in den Vitaminen U r s t o f f e d e s o r g a n i s c h e n L e b e n s zu sehen. Wir begegnen ihnen schon in den niedrigsten Lebewesen, in den Bakterien, in den Algen wir finden sie dann in der Tierreihe wieder bei den Organismen, bei denen es weder Hormondrüsen noch Hormone gibt. Bei den höheren Tieren, bei denen die innere Sekretion als physiologische Einrichtung zum erstenmal auftritt, werden sofort enge Wechselbeziehungen zu den Vitaminen hergestellt. Die Vitamine nehmen wie auf das Wachstum überhaupt, Einfluß auf die Entwicklung der Hormondrüsen sowie auf ihre Funktion, sie treten ferner in Wechselwirkungen mit den Hormonen bald im Sinne eines Zusammen-, bald eines Gegenspiels. Infolge der damit gegebenen engen Verbindungen zwischen den beiden Stoffgruppen ist es praktisch oft nicht möglich, eine strenge Trennung ihrer Wirkungen durchzuführen es kann ebenso s o w o h l e i n M a n g e l w i e e i n Z u v i e l a n V i t a m i n e n a l s H o r m o n w i r k u n g i n E r s c h e i n u n g t r e t e n. Von den vielfältigen Beziehungen zwischen Vitaminen und Hormonen seien nur ganz kurz einige Beispiele genannt. Am eingehendsten erforscht sind unzweifelhaft die Beziehungen des Vitamins C zur Bildungsstätte der beiden Nebennierenhormone, des Adrenalins im Nebennierenmark und des Cortins in der Nebennierenrinde. Schon mit Rücksicht auf die Tatsache, daß die Nebenniere sehr reich an Vitamin C ist, ließen sich engere Beziehungen vermuten. Tatsächlich konnte gezeigt werden, daß das Vitamin C die Aufgabe hat, als eine Art von Stabilisator das Adrenalin vor einem zu schnellen Abbau zu schützen. Hinsichtlich der Beziehungen zum Cortin wurde festgestellt, daß eine optimale Wirkung dieses Hormons nur bei Gegenwart von Askorbinsäure vorhanden ist. Wie die Beziehungen der Flavinphosphorsäure, eines der Faktoren des B_2 Komplexes, zum Cortin im einzelnen zu denken sind, läßt sich noch nicht völlig übersehen. Mit Sicherheit scheint festzustehen, daß beide

Stoffe die für die Fettresorption unerläßlichen Phosphorylierungsvorgänge maßgebend beeinflussen. Ein höchst aufschlußreiches Beispiel eines Antagonismus zwischen einem Vitamin und einem Hormon bilden die Beziehungen des Vitamin A zum Thyroxin. Das Vitamin A bremst die Thyroxinwirkung, das Thyroxin hemmt eine übermäßige A-Wirkung. Die Vielfältigkeit der Wechselbeziehungen zwischen Vitaminen und Hormonen ist, wie es scheint, mit dem, was hier kurz angedeutet werden konnte, durchaus nicht erschöpft. Die Ergebnisse neuester Forschungen weisen immer stärker darauf hin, daß die optimale Wirkung der einen Stoffgruppe an die Gegenwart der anderen gebunden ist. Eines weiß man heute mit aller Sicherheit, daß das Hormon der Nebenschilddrüse nur dann seine Wirkung voll entfalten kann, wenn die entsprechenden Mengen von Vitamin D zugegen sind. Vielleicht gelten ähnliche Zusammenhänge für das Vitamin B_1 und das Insulin, die ja beide am Kohlehydratstoffwechsel entscheidend beteiligt sind.

Die Vitamine als Nahrungsstoffe und als Heilstoffe

Die auf pflanzliche Nahrung angewiesene Tierwelt nimmt im wesentlichen Pflanzengewebe im ganzen oder Gewebsteile auf (der Fleischfresser auf dem Umwege über die tierische Nahrung) die so gut wie immer Eiweiß, daneben in wechselnder Menge bald mehr Kohlehydrate, bald mehr Fette, immer auch Mineralstoffe und Vitamine enthalten. Im Stoffwechsel kommen daher alle diese Stoffe nur in ihrem natürlichen Zusammenhang zur Wirkung, wobei wir uns selbstverständlich der Tatsache bewußt bleiben, daß es sich hierbei nicht nur um die Nahrungsstoffe in ihrer ursprünglichen Form, sondern ebensosehr um ihre Abbauprodukte handelt. Inwieweit nun die Wirkung eines Hauptnährstoffes beeinflußt wird durch die Gegenwart der anderen Nahrungsstoffe, wobei nicht nur die Quantität, sondern auch die qualitativen Besonderheiten zu berücksichtigen wären (wir denken hier z. B. an den verschiedenen Aminosäurengehalt der einzelnen Eiweißkörper) ist zur Zeit noch gar nicht zu übersehen. Daß aber diese Frage ein sorgfältiges Studium verdient, wissen wir aus den in neuerer Zeit an Zuckerkranken gemachten Erfahrungen über die verschiedenen Wirkungen von Kostformen, in denen einmal alle drei Hauptnährstoffe (Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette) in willkürlichen Mengen vorhanden sind, das andere Mal nur zwei Hauptnährstoffe bevorzugt sind, während der dritte mengenmäßig ganz zurücktritt. Diese Erfahrungen legten die Frage nahe, inwieweit Eiweiß, Fett und Kohlehydrate hinsichtlich ihrer absoluten oder relativen Menge und in ihren gegenseitigen Mengenverhältnissen einen Einfluß haben auf die besonderen Funktionen eines jeden Vitamins und damit auch eines jeden Hormons (wobei auch eine direkte Einwirkung auf die Hormondrüsen und die Hormone selbst nicht außer acht gelassen werden darf). Sicheres wissen wir hierüber noch nicht, fest steht nur die

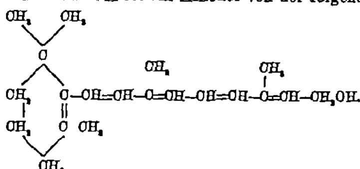
Tatsache an sich, daß Wechselwirkungen hier bestehen. Von großer praktischer Bedeutung ist dann die in den letzten Jahren gewonnene Erkenntnis, daß ebenso wie bei den Hormonen, die Wirkungen der einzelnen Vitamine eng miteinander verknüpft sind, auch hier bald im Sinne eines Zusammen bald eines Gegenspiels. Fehlen eines Vitamins in einer Kostform hat zwangsläufig eine Änderung in der Wirkung der anderen Vitamine im Gefolge. Die Insuffizienz-Symptome, die bei Ausschaltung eines Vitamins aus der Nahrung sich ergeben, erlauben deshalb streng genommen keinen sicheren Aufschluß über die Funktion des betreffenden Vitamins im Organismus. Wenn trotzdem die Insuffizienz-Symptome (Mangel-, Ausfallserscheinungen) als charakteristisch für die einzelnen als Avitaminosen bezeichneten Krankheitsbilder beschrieben werden, so deshalb, weil sie unter bestimmten Verhältnissen, bei Ausschaltung des einen oder anderen Vitamins in immer gleicher Weise zur Beobachtung kommen. Es ist jedoch notwendig sich stets vor Augen zu halten daß bei der Entstehung der krankhaften Störungen der direkte Funktionsausfall des betreffenden Vitamins ebenso mitspielt, wie die unter diesen Verhältnissen stets gegebene, veränderte Wirkung der in der Nahrung verbliebenen Vitamine und der in ihrer Funktion von ihnen gesteuerten Hormone. Der Gedanke, daß möglicherweise die Prüfung der reinen Vitamine neue, früher von ihnen nicht bekannte Wirkungen zutage treten lassen werde, hat sich bisher beim Vitamin C als besonders fruchtbar erwiesen. Es zeigte sich, daß das Vitamin, als reiner Stoff gegeben Krankheitszustände zu beeinflussen vermag die, soviel sich bis jetzt sagen läßt, mit Zuständen von Avitaminose oder Hypovitaminose nichts zu tun haben. Vitamine können also über das hinaus was sie als Ergänzungsstoffe zu leisten vermögen die Eigenschaften von Heilstoffen besitzen.

Vitamin A

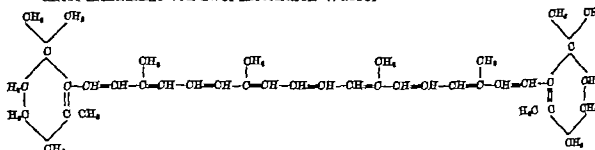
Historisches. Im Jahre 1909 machte W Stepp die Mitteilung daß weiße Mäuse mit einer von ihren alkohol-ätherlöslichen Substanzen befreiten, sonst völlig ausreichenden Nahrung nicht am Leben erhalten werden können. Er zog daraus den Schluß, daß die sog Hauptnährstoffe (Eiweißkörper Kohlehydrate, Fette, Mineralstoffe) zur Aufrechterhaltung des Lebens nicht ausreichen, daß neben ihnen noch andere, bisher unbekannte, wegen ihrer Löslichkeit in Alkohol und Äther zunächst den Lipoiden zuzurechnenden Stoffe, unentbehrlich seien. Die Vermutung, daß in diesen Versuchen nicht die Entfernung der Neutralfette, die ja leicht aus Kohlehydraten gebildet werden können das entscheidende war konnte sehr bald in weiteren Fütterungsversuchen mit Zugabe von

reinsten Neutralfetten die die Tiere nicht retten konnte bestätigt werden. Diese und weitere mit völlig anderer Versuchsanordnung unternommenen Ernährungsversuche an Ratten durch F G Hopkins, durch welche die Arbeiten Stepps in vollem Umfang bestätigt werden konnten, waren der Ausgangspunkt für die umfassenden, zunächst hauptsächlich in den angelsächsischen Ländern während des Krieges durchgeführten Experimente, meist an Ratten, die zu der Feststellung führten, daß Mangel an einem fettlöslichen Stoff bei Ratten eine schwere Augenerkrankung herbeiführt, die später als Xerophthalmie und Keratomalazie erkannt wurde Wir nennen hier unter anderen die Namen von Osborne und Mendel, McCollum und seine Schule, Davis, Sherman Drummond, Mellanby und die deutschen Forscher Freise, Goldschmidt und Frank. Im Lichte dieser Erkenntnis verstand man nun die Mitteilungen des japanischen Augenklinikers Inouye aus dem Jahre 1896 über das Vorkommen einer schweren Epidemie von Xerophthalmie und Keratomalazie bei japanischen Kindern. Die Erkrankungen fanden sich besonders bei den Kindern im Innern Japans, wo die Nahrung vorwiegend pflanzlichen Ursprungs war Bei der Küstenbevölkerung die ausreichend Fischnahrung zur Verfügung hatte, wurde die Erkrankung kaum je gesehen Etwa 10 Jahre später beschrieb Mori eine ähnliche Augenerkrankung bei 1400 Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren. Diese in Japan als Hikan bekannte Erkrankung ließ sich ausgezeichnet beeinflussen durch Hühnerleber, Aalfett und Lebertran. Zu der Zeit, als die Vitaminforschung bereits Kenntnis von der Existenz des antixerophthalmischen Vitamins hatte, berichtete Bloch in Dänemark über zahlreiche Beobachtungen über Keratomalazie bei Kindern, die an Stelle von Vollmilch und Butter mit Magermilch und Margarine ernährt worden waren. Die weiteren Forschungen führten dann zu der wichtigen Erkenntnis daß in dem sog fettlöslichen Vitamin neben dem antixerophthalmischen ein antirachitischer Faktor unterschieden werden müsse, welch letzterer durch deutsche und englische Gelehrte (Windaus Pohl Linsert, Rosenheim Webster u. a.) in mühevollen, bewundernswerten Arbeiten isoliert und in seiner chemischen Konstitution erkannt wurde. Nicht weniger erfolgreich waren die Forschungen, deren Ziel die Aufklärung der chemischen Natur des antixerophthalmischen Vitamin A war Hervorgehoben zu werden verdienen die Arbeiten von Steenbock H. v Euler Karrer die die Vitamin A Aktivierung des reinen Carotins zuerst beweisen konnten Auf den Arbeiten fußend von R. Kuhn und Winterstein über Polyene, gelang dann in gemeinsamer Arbeit P Karrer und H. v Euler die Isolierung und die Aufklärung des chemischen Baues des Vitamin A.

Chemie. Das Vitamin A *ist ein Alkohol* von der folgenden Formel



Ihre Richtigkeit konnte bewiesen werden durch Vergleich der durch Hydrierung gewonnenen Verbindung mit einem durch Synthese erhaltenen Produkt[1]) Es ergab sich vollkommene Identität der beiden Körper Das Vitamin A steht in engsten Beziehungen zu den **Carotinfarbstoffen** es sind dies rote, orange-rote und gelbe Farbstoffe, Kohlenwasserstoffe mit 40 C-Atomen, in denen einfach und doppelt geknüpfte Kohlenstoffatome regelmäßig aufeinander folgen. Unter ihnen nimmt das β-Carotin insofern eine Sonderstellung ein, als aus einem Molekül theoretisch zwei Moleküle Vitamin A hervorgehen können, wie aus der folgenden Formel ersichtlich ist. Die Aufspaltung erfolgt in der Mitte unter Aufnahme von zwei Molekülen Wasser



Da das Carotin im Tierkörper in Vitamin A übergeht, hat man es auch als **Provitamin** bezeichnet. Die Umwandlung erfolgt in der Leber mit Hilfe eines Fermentes der sog **Carotinase** für deren *Wirkung das Thyroxin der Schilddrüse unentbehrlich ist.* Carotin α und γ die beide nur einen hydrierten Ring den sog **Ionon** Ring enthalten, liefern entsprechend weniger Vitamin A. Die Vitamin A Wirkung ist an den β-Ionon Ring ebenso geknüpft wie an das Vorhandensein der doppelten Bindungen So kann also nur eine beschränkte Zahl von Carotinfarbstoffen eine Provitaminwirkung entfalten.

Als **Carotinoide**[2]) bezeichnet man den Carotinen verwandte Farbstoffe mit *40 oder weniger C-Atomen.* Ihnen *stehen nahe die sauerstoffhaltigen* **Xantho**

[1]) Das Perhydrovitamin A; beide wurden über das Keton in das Semikarbazon übergeführt.

[2]) Allgemein biologisch interessant ist die Tatsache, daß durch oxydative Spaltung der Carotinfarbstoffe in den Pflanzen teils neue Farbstoffe, teils Geschmacks- und Geruchsstoffe entstehen.

phylle die ebenso wie die Carotinfarbstoffe 40 C-Atome enthalten. Sie kommen in grünen Pflanzenteilen stets mit Carotin zusammen vor Sowohl die Carotinfarbstoffe wie die Carotinoide werden von Bakterien aufgebaut.

Die meisten Xanthophylle sind (ebenso wie viele andere, den unversehrten Ionon Ring nicht enthaltenden Carotinoide) Vitamin A unwirksam, der praktisch wichtige Farbstoff der Tomate, das Carotinoid Lycopin[1]), entfaltet z.B ebensowenig eine Vitamin A Wirkung wie der Farbstoff des Eigelbs, das Lutein, das zu den Xantophyllen gehört.

Das einzige bisher bekannte Xanthophyll mit Vitamin A Wirksamkeit ist das Kryptoxanthin (Caricaxanthin), auf dem Vorkommen des Kryptoxanthin im gelben Mais und Eigelb beruht im wesentlichen die Vitamin A Aktivität dieser Nahrungsstoffe

Die in der Natur vorkommenden Vitamin A Vorstufen sind folgende α β-, γ und (wahrscheinlich) δ-Carotin, Kryptoxanthin und Retinin (in der Netzhaut)

Bestimmung Der Nachweis des Vitamin A ist möglich sowohl durch biologische wie durch chemische und spektrophotometrische Methoden.

Auf biologischem Wege ist eine Trennung zwischen Carotin und Vitamin A nicht durchführbar da die Carotine im Organismus, wie schon erwähnt, in Vitamin A übergehen. Der in der ersten Zeit viel geübte sog Xerophthalmietest ist heute zugunsten des Wachstumsversuches in den Hintergrund getreten, dieser kann in Form der prophylaktischen oder, besser der kurativen Methode durchgeführt werden. Als Versuchstiere dienen Ratten, die eine A Vitamin freie Kost erhalten, bis Wachstumsstillstand eintritt (nach Verbrauch der Reserven), etwa 7 Tage später wird mit dem Zusatz der auf A Vitamin zu prüfenden Substanz begonnen Wiederaufnahme des Wachstums mit einer Durchschnittszunahme von ca. 3 g pro Woche bei 60% der Versuchstiere beweist Anwesenheit von Vitamin A eine Beobachtung der Tiere über 3 Wochen genügt.

Die Firma Merck führt die biologische Prüfung folgendermaßen durch: Diejenige Dosis der zu prüfenden Substanz, täglich gegeben, die bei 60% der Versuchsratten bei Vitamin A freier Ernährung nach 35 Tagen einen Gewichtsanstieg von mindestens 15 g hervorruft und gleichzeitig Xerophthalmie verhütet, wird als biologische Einheit betrachtet.

Von β-Carotin werden von der Ratte pro Tag ca. 2,5 γ von α und γ-Carotin 5 γ benötigt.

In neuerer Zeit hat man gefunden, daß Mangel an Vitamin A in der Nahrung bei Ratten eine Art von Daueroestrus hervorruft, der freilich vom echten Oestrus histologisch mit Sicherheit abgetrennt werden kann man bezeichnet den Zustand, der durch Vitamin A schon in drei Tagen beseitigt werden kann, als Kolpokeratose — Kolpokeratosetest.

[1]) Gegenteilige neuere Angaben bedürfen der Nachprüfung

Noch nicht näher nachgeprüft ist der sog Resistenztest Bei Ratten, die 4 Wochen Vitamin A frei ernährt sind, erweist sich ein sonst harmloser Saprophyt der Bac. mucos capsul., als pathogen

Auf chemischem Wege kann die Anwesenheit sowohl von Carotinoiden als von Vitamin A erkannt werden durch die von Carr Price gefundene Reaktion mit Antimontrichlorid. Für die quantitative Bestimmung des Carotins und des Vitamin A im Serum kann die folgende Methode[1]) als zuverlässig empfohlen werden (M van Eekelen)

„10 ccm Serum werden in einem Reagenzglase mit 1 ccm KOH (60proz.) 1/2 Stunde in einem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen werden 5 ccm Äthanol zugefügt und dieses Gemisch in einem Scheidetrichter ausgeschüttelt mit 50 bzw 25 ccm peroxydfreien Äthers. Die vereinigten Ätherextrakte werden 2mal mit je 10 ccm Wasser danach mit 20 ccm KOH 3proz. und schließlich noch 2mal mit je 50 ccm Wasser gewaschen. Das Ätherextrakt wird getrocknet mit wasserfreiem Na_2SO_4 und unter CO_2 im Vakuum trocken gedampft. Der Rückstand wird in 1 ccm Petroläther aufgenommen, und nun wird die gelbe Farbe der Carotinoide im Lovibond Colorimeter bestimmt. Dann wird weiter eingedampft bis 0,2 ccm, und nach Zufügen von einem Tropfen Essigsäureanhydrid erfolgt die Blaureaktion mit 1 ccm $SbCl_3$ Lösung "

Die Ablesung erfolgt sofort im Lovibond Tintometer

Für die Bestimmung in den Organen geht man in der folgenden Weise vor (Brockmann und Tecklenburg)[2])

5 g Organ werden, frisch abgewogen mit 20 ccm Methanol (frisch über KOH destilliert) zerrieben. Der auf einer Glasfilternutsche abgesaugte Rückstand wird dann noch 3mal mit je 20 ccm Methanol und darauf 4mal mit je 20—30 ccm Benzin (70—80°) unter kräftigem Reiben extrahiert. Zusatz von reichlich Wasser führte den größten Teil des Vitamins in die Benzinschicht über der Rest ließ sich der wäßrig alkoholischen Lösung durch 2maliges Ausschütteln mit wenig Benzin entziehen Zur Verseifung wurde die schwach gelb gefärbte Benzinlösung mit dem gleichen Volumen alkoholischer Kalilauge (5% KOH), die 5% Wasser enthielt, vermischt und 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Darauf wurde durch reichlichen Wasserzusatz entmischt und die wäßrig-alkoholische Lösung mit Benzin 3mal durchgeschüttelt. Die colorimetrische Bestimmung des Carotins erfolgt in den eingeengten Benzinextrakten durch Vergleich mit einer Azobenzolstandardlösung, nachdem zuvor auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt war Zur Bestimmung des A Vitamingehaltes nach Carr und Price verdampft man die Benzinlösung im Vakuum zur Trockne, befreit den Rückstand durch 2maliges Abdampfen mit Chloroform von Benzin und Feuchtigkeit und löst den Rückstand in 10 ccm Chloroform.

Für die colorimetrische Bestimmung werden 0,2 ccm dieser Lösung mit 1 ccm einer gesättigten Lösung von Antimontrichlorid in Chloroform gemischt.

Die dabei auftretende Blaufärbung wird im Lovibond Tintometer sofort abgelesen Da das Carotin auch mit Antimontrichlorid Blaufärbung gibt (das Vitamin A reagiert allerdings etwa 20mal stärker) muß von dem bei der Vitamin-A Bestimmung gefundenen Blauwert der durch Carotin bedingte

[1]) Zum größten Teil wörtlich zitiert aus der Arbeit von M van Eekelen.

[2]) Zum größten Teil wörtlich zitiert aus der Arbeit von Brockmann & Tecklenburg

Wert abgezogen werden. Man erhält letzteren durch Umrechnung der für Carotin gefundenen Gelb-Einheiten mittels einer geeichten Kurve in Blau Einheiten.

Bei der Ausführung der Reaktion ist zu beachten, daß gewisse auch A Vitamin unwirksame Carotinoide ein positives Ergebnis liefern, auf der anderen Seite kennt man gewisse Stoffe als Hemmungskörper die das Zustandekommen der Reaktion hindern können[1])

Sehr bewährt hat sich in der letzten Zeit die Bestimmung des Vitamin A auf spektrophotometrischem Wege. Das Vitamin A besitzt eine typische Absorptionsbande bei 328 mμ. Neuerdings hat man die bisherige Methode durch Anwendung kürzerer Expositionszeiten ersetzt, da Quecksilberlicht schon bei kurzer Einwirkung das Vitamin zu einem Teil zerstört.

Man hat dann weiter die blauen Lösungen, die man bei Anstellung der Carr Price Reaktion erhält spektrophotometrisch untersucht Sie liefern 2 typische Absorptionsbanden bei 606 und 572 mμ. Wie kürzlich nachgewiesen werden konnte liegen diesen 2 Chromogene zugrunde, ein mal das Vitamin A selbst = 620 mμ — Chromogen — und das Hepaxanthin = 580 mμ — Chromogen — dessen Struktur noch nicht sicher gestellt ist. Als Vitamineinheit ist von der Hygiene-Organisation des Völkerbundes die Vitaminaktivität von 0 6 γ (1 γ = 0 001 mg) des β-Carotins vorgeschlagen worden.

Vorkommen Die Quelle des Vitamin A bzw des Provitamin, in der Natur ist das Pflanzenreich. Man hat schon sehr bald erkannt, daß es in der Pflanzenwelt in sehr großer Verbreitung vorkommt, und zwar meistens mit dem Chlorophyll zusammen Diese Beziehungen sind heute insoweit klargelegt, daß man sagen kann, die Bildung des Chlorophylls und die der Carotinoide gehen parallel eine direkte Abhängigkeit der Entstehung des einen vom anderen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Soweit Produkte der Pflanzenwelt A Vitamin wirksam sind, sind sie es durch ihren Gehalt an Carotin, ja es ist fraglich, ob in den Pflanzen überhaupt fertiges Vitamin A vorkommt. Eine Entscheidung darüber ist ja nicht auf biologischem, sondern nur auf chemischem, bzw spektrophotometrischem Wege möglich da umfassende Untersuchungen mittels dieser Methoden noch nicht vorliegen, kann die Frage vorläufig nicht endgültig beantwortet werden Die hohe Vitaminwirksamkeit mancher Pflanzenprodukte macht sich häufig schon durch ihre Gelbfärbung kenntlich, so ist beispielsweise weißer Mais fast A Vitamin unwirksam der gelbe dagegen in hohem Maße wirksam. Von besonderem Interesse ist die Feststellung daß der Carotingehalt der Pflanzen offenbar abhängig ist von dem Boden, auf dem sie wachsen Reichtum des Bodens an Kupfer

[1]) Das Vitamin A ist gegen Sauerstoff besonders bei hohen Temperaturen sehr empfindlich.

Mangan, Zink, Nickel und Chrom gewährleistet hohen Carotingehalt. Die grünen Teile der Pflanzen sind reich an Carotin, beim Gelbwerden im Herbst geht ihr Gehalt auf etwa $^1/_{20}$ der ursprünglichen Menge zurück. Die unterirdischen Pflanzenteile haben meist nur einen geringen Gehalt.

Pilze enthalten wenig oder überhaupt kein Vitamin. Algen, wie z. B. Nitschia closterium, dagegen reichlich.

Früchte sind im allgemeinen keine gute Vitaminquelle, am ehesten noch Beeren, reichliche Mengen finden sich dagegen im getrockneten Kürbis.

Der Tierkörper führt, wie erwähnt, Carotine leicht in Vitamin A über unter der Voraussetzung, daß sie den β Ionon Ring und die Doppelbindungen in der richtigen Form enthalten (es sei auf das im chemischen Teil Ausgeführte verwiesen) sie selbst zu bilden ist er nicht imstande. Nicht alle Tiere vermögen Carotin in A Vitamin umzuwandeln, so z. B. die Katze, ferner manche Fische, die mit ihrer Nahrung dauernd fertiges Vitamin zugeführt erhalten.

Das gebildete oder fertig mit der Nahrung aufgenommene Vitamin A wird im ganzen Körper gespeichert, in besonderem Maße in der Leber, bei Frauen ist die Speicherung stärker als beim Mann. Die Leber des menschlichen Fetus enthält wenig Vitamin, auch prozentual weniger als die des Erwachsenen, ihr Gehalt vermindert sich dagegen Ende der Schwangerschaft noch weiter. Carotin fehlt in der fetalen Leber vollkommen. Im Zustand der Gravidität ist die Leber ganz besonders reich an Vitamin A, sie enthält 95% des gesamten Vorrats, der Rest verteilt sich vorwiegend auf Lunge und Niere. In der Milch kommt neben Vitamin A auch Carotin vor, gelbe Butter — sehr carotinreich — ist ein besonders guter Vitaminspender. Die reichste Vitamin A Quelle ist der Lebertran. An erster Stelle steht hier das Leberöl der Fische Scombresox saurus, Rhombus maximus, Stereolepsis ischinagi, ferner das aus der Leber des Seevogels Larus marinus gewonnene Öl. Der Tran des Heilbutts soll neuesten Untersuchungen zufolge alle anderen Trane an Gehalt übertreffen.

Der Gehalt verschiedener Nahrungsmittel an Carotin + Vitamin A, ausgedrückt in mg Carotin pro 100 g, geht aus folgender Tabelle hervor.

Lebertran	4—200	Karotten	8
Butter	2—20	Tomaten	1 6
Eigelb	4—20	Grüne Bohnen	1 4
Milch	0,2—0,8	Brunnenkresse	4
Käse	1 6—5,2	Brombeeren	0,8
Leber, Sommer	40	Heidelbeeren	1 6
Winter	7—12	Schwarzkirschen	0,6
Grüner Salat	20	Grünkohl	4
Spinat	8—24		

Ausfallserscheinungen bei Mangel an Vitamin A

Die Wirkungen des Vitamin A die in den alten Bezeichnungen „anti xerophthalmisches" und „fettlösliches Wachstumsvitamin' entscheidend gekennzeichnet zu sein schienen, machen sich nach unseren heutigen Kenntnissen in den verschiedensten Organen unseres Körpers geltend. Bei Mangel an dem lebenswichtigen Stoff kommt es zu einer Erkrankung des gesamten Ektoderms und der von ihm abstammenden und mit ihm zusammenhängenden Gebilde insoferne ist die Vitamin A Mangelkrankheit eine ausgesprochene Systemerkrankung im wahrsten Sinne des Wortes. Einen umfassenden Überblick über die außerordentlich zahlreichen und vielgestaltigen Störungen, die Mangel an Vitamin A im Gefolge hat, verdanken wir A. Pillat, der in China eine ungewöhnlich große Zahl von Kranken beobachten konnte.

In der zusammenfassenden Übersicht, die hier gegeben wird, folgen wir Pillat vielfach wörtlich.

I. *Erscheinungen am Auge*

1 Nachtblindheit (Hemeralopie) Die Hemeralopie (die nicht erbliche Form) ist diejenige Störung die sich am frühesten bemerkbar macht und daher sofort an Vitamin A Mangel denken lassen muß Die Retina ist das A reichste Organ des Körpers. Nach Ansicht mancher Autoren ist der Sehpurpur eine Eiweißverbindung des Vitamin A. Bei ungenügender Zufuhr leidet der Aufbau des für das Sehen unentbehrlichen Pigments Not. (Neben dem Vitamin A scheint auch der B_2-Stoff wie in dem entsprechenden Kapitel ausgeführt werden wird, noch eine wichtige Rolle beim Vorgang des Sehens zu spielen.)

2 Xerosis epithelialis entweder in Form der sog Bitotschen Flecken der Bulbusbindehaut, als unregelmäßiger Belag an der Bulbusbindehaut (Limbus oder Hornhaut) oder als Xerosis der Lidbindehaut anatomisch handelt es sich um Veränderungen des Schleimhaut epithels in Richtung einer Epidermisierung

3 Praexerosis corneae et conjunctivae anatomisch eine Hyper- und Parakeratosis des Epithels mit Wasserverlust.

4 Keratomalazie ihren Ausgangspunkt nimmt sie von einer schweren Epithelveränderung

5 Trockenheit des Auges die teils eine Folge der xerotischen Veränderungen des Bindehautepithels, teils eine Folge der verminderten Tränensekretion ist (auf der Basis einer Veränderung des Tränendrüsenepithels)

6 Häufig auftretende Chalazien als Folge einer Erkrankung der Meibomschen Lid Talgdrüsen.

7 Fundusveränderungen in Form kleiner, weißer peripher gelegener Flecken (nach Anschauung von Pillat hervorgerufen durch Konkremente in der äußeren Netzhautschicht)

8 Einengung des Gesichtsfeldes für Blau und Gelb (infolge Schädigung der farbenempfindlichen Elemente der Netzhaut)

II. *Veränderungen des Hautorgans*

1 Veränderung der Hautfarbe im Sinne einer stärkeren Pigmentierung die sich erklärt durch Wasserverarmung der obersten Epithelschichten, Hyper- und Parakeratose auch kommt es zu einer Vermehrung des epithelialen Pigments selbst.

2 Abnorme Trockenheit der Haut, die sich erklärt durch Hyper und Parakeratose und ungenügende Funktion der Schweißdrüsen.

3 Bildung von zahlreichen Komedonen infolge Veränderung der Talgdrüsen und deren Ausführungsgängen.

4 Keratosis pilaris, besonders der Arme.

5 Haarveränderungen Glanzverlust, Trockenheit, frühzeitiges Ergrauen.

III. *Veränderung der Atmungswege*

1 Hochrücken der Haut Schleimhautgrenze in der Nase im Sinne einer fortschreitenden Epidermisierung

2 Abnahme des Riechvermögens (wohl durch Schädigung der Regio olfactorea)

3 Auftreten von Ozaena (durch die unter 1 erwähnte Epidermisierung)

4 Heiserkeit, durch Veränderung der Epithelauskleidung des Larynx.

5. Bronchitis wahrscheinlich zu erklären durch Funktionsveränderung des Flimmerepithels sowie des gesamten Schleimhautepithels.

IV *Erscheinungen von seiten der Verdauungsorgane*

1 Abnorme Steigerung der Schmelz und Zementbildung mit Störung des Zahnwachstums als Ausdruck der Veränderung der Epithelstruktur

2 Hinaufrücken der Schleimhautgrenze an den Lippen mit bläulicher Verfärbung (im Sinne einer Epidermisierung wie sie am Auge und an der Nase beschrieben wurde)

3. Trübung und Glanzverlust der Schleimhaut der Mundhöhle. Mundwinkelstomatitis.

4. Abnahme der Salzsäuresekretion des Magens bis zu völliger Achylie.
5. Neigung zu Durchfällen und schleimig blutigen Stühlen die zu Verwechslung mit Dysenterie Veranlassung geben können.

V *Urogenitalapparat*

1. Reichliche Abschilferung von Epithelien aus Urethra und Blase, die im Harnsediment leicht zu erkennen ist, erklärbar wohl durch Lockerung des Schleimhautepithelverbandes.
2. Große Häufigkeit von Blasen und Nierensteinen in Ländern, denen wenig Vitamin A zur Verfügung steht (hervorgerufen durch Verhornungserscheinungen, vor allem im Nierenbecken)
3. Unspezifische Urethritis mit Produktion von dickem Schleim.

VI. *Drüsige Organe des Körpers*

Neben den bereits geschilderten Drüsenveränderungen (Anhangsdrüsen der Augen der Haut, drüsige Elemente im Respirationstraktus) soll hier im Zusammenhang noch einmal die Funktionsschädigung der Drüsenorgane des Körpers geschildert werden.

1. Verminderte Sekretion der Tränendrüse.
2. Störung der Talgdrüsenfunktion der Haut.
3. Störung der Schweißdrüsenfunktion.
4. Verminderung der Becherzellen an der Bindehaut und den Schleimhäuten der oberen Luftwege.
5. Herabgesetzte Tätigkeit der Magendrüsen insbesondere der mit der Salzsäuresekretion betrauten Teile.
6. Von innersekretorischen Drüsen darf höchstwahrscheinlich mit einer Störung in den Nebennieren gerechnet werden (Blutdruckabsinken Pigmentierungsvorgänge)

   An den Sexualdrüsen deren hoher Gehalt an Vitamin A schon seit langem bekannt ist, finden sich bei A Mangel Symptome, die jenen des E-Mangels in weitem Umfang ähnlich sind bei männlichen Tieren degenerative Veränderungen der Samenkanälchen und Zugrundegehen des Keimepithels beim Weibchen Resorptionssterilität dazu kommt, was beim E-Mangel nicht beobachtet wird, Erlöschen des Geschlechtstriebes, Störung der Befruchtung und der Implantation des Eies Bei Frauen ist als Folge eines Vitamin A Mangels auch Amenorrhoe beobachtet worden.
7. Von Störungen der großen Körperdrüsen Leber Pankreas, Niere ist nichts Sicheres bekannt.

VII. *Pigmentwucherungen* in bescheidenem Umfang an der Haut und an den Schleimhäuten, in stärkerem Maße im Bindehautepithel müssen als Zeichen der Schädigung des Epithelienapparates aufgefaßt werden.

VIII. *Die Störungen im Zentralnervensystem*, die sich bei A-Mangel entwickeln, sind bis jetzt leider nur ungenügend erforscht. Soweit man sich dazu zur Zeit äußern kann, darf man sagen, daß es bald zu einer Art kombinierter Strangdegeneration des Rückenmarkes kommt, bald zu einer dem Ergotismus nahestehenden Störung. Auch die nervösen Veränderungen bei Latyrismus, Pellagra und perniziöser Anämie wurden mit Mangel an A-Vitamin in Zusammenhang gebracht; die Rückenmarkssymptome, besonders der letzteren Erkrankung, sollen nur auf Frischleberpräparate, nicht aber auf den Leberstoff allein günstig ansprechen. Bemerkenswert ist übrigens, daß eine in Amerika bei Hunden nicht seltene pellagraähnliche Krankheit — black tongue — durch Carotin, nicht aber durch A-Vitamin, geheilt wird, ein Befund, der vermerkt zu werden verdient, weil er — bis jetzt ganz vereinzelt dastehend — eine biologische Wirksamkeit des Carotins als solchen erkennen läßt.

Verhalten im Organismus

Für die Resorption des Vitamin A ist Anwesenheit von Neutralfetten in der Nahrung unerläßliche Voraussetzung, nicht dagegen, wie es scheint, von Galle; wenn jedoch infolge Gallenabschlusses beim Menschen die Fettresorption stark gestört ist, geht auch Vitamin A verloren (Wendt). Ebenso liegen die Dinge beim apankreatischen Tier.

Die Angabe, daß der A-Stoff 2—3 Stunden nach der Aufnahme im Ductus thoracicus zu finden ist, konnte in eigenen Beobachtungen der I. Münchener Klinik an einem Patienten mit Chylurie bestätigt werden. Peroral zugeführtes, in Fett gelöstes Vitamin A (ebenso Carotin) wurde bald im Harn nachweisbar.

Wie schon kurz erwähnt, wird das Vitamin A, das entweder als solches oder in Form der Vorstufe, des Carotins aufgenommen wird (wobei letzteres in der Leber eine Umformung in Vitamin A erfährt) in den einzelnen Organen des Körpers in sehr verschiedenem Maße gespeichert. Das wesentlichste hierüber wurde in dem Abschnitt, der sich mit dem Vorkommen des Vitamin A befaßt, mitgeteilt. Zu bemerken wäre hierzu noch, daß als der Ort, an dem die Speicherung vorwiegend stattfindet, höchstwahrscheinlich das Reticuloendothel anzusehen ist. Werden größere Mengen von Carotin aufgenommen, so erfolgt die Umwandlung in Vitamin A niemals zu 100 Prozent, stets gelangt vielmehr auch eine kleine Menge von Carotin selbst zur Speicherung.

Das Vorkommen von Vitamin A und Carotin im Blut zugleich ist schon seit mehreren Jahren bekannt. In letzter Zeit wurden sehr eingehende Studien hierüber an der Steppschen Klinik zu München besonders von Wendt ausgeführt. Die dabei gefundenen Zahlen schwanken selbst bei Gesunden so stark, daß es schwierig ist, Durchschnittszahlen anzugeben sicher muß dabei der Einfluß der Nahrung sehr stark berücksichtigt werden. Im Herbst finden sich höhere Zahlen vor allem für Carotin, aber auch für Vitamin A im Vergleich zum Frühsommer sicherlich spielt hier die reichlichere Gemüsezufuhr während der Sommermonate eine Rolle. Bei großen Reihenuntersuchungen fanden wir einen mittleren Vitamin A-Spiegel von 1,3 L.E.B.[1]) (Lovibond Einheiten Blau, bezogen auf 10 ccm Serum) und einen Carotinspiegel von 8,1 L.E.G (Lovibond Einheiten Gelb, ebenfalls bezogen auf 10 ccm Serum) Diese Zahlen stammen von Untersuchungen aus dem Frühsommer Im Herbst erhöhte sich der Vitamin A Wert auf 1,73 L.E.B., der für Carotin auf 11,5 L.E.G Die Schwankungen der Zahlen sind indessen so stark, daß selbst Werte, die über das doppelte hinausgehen, bei gesunden Menschen gefunden werden nicht anders verhält es sich mit dem Schwanken der Serumwerte nach unten. Jedoch wurde, was ausdrücklich bemerkt werden muß, ein völliges Fehlen von Vitamin A und auch von Carotin bei gesunden Menschen niemals festgestellt.

Bei sehr reichlicher Zufuhr von Carotin mit der Nahrung steigt der Carotinwert des Blutes steil an, während der Vitamin-A Wert zurückbleibt. Wir haben diese Befunde mit der Vorstellung zu erklären versucht, daß die Umwandlung bestimmt wird durch den Bedarf des Körpers an Vitamin A wahrscheinlich soll vermieden werden, daß eine Anhäufung des Vitamin A im Körper zustandekommt, die zu Schädigungen führt.

Mit dem fortschreitenden Lebensalter scheint die Umformung des Carotins zurückzugehen, was vielleicht Ausdruck einer verminderten Tätigkeit der Leber ist.

Wird Carotin längere Zeit in größeren Mengen aufgenommen, so entwickelt sich auch beim gesunden Menschen das Bild der Xanthosis, einer durch Carotinablagerung bedingten Gelbfärbung der Haut, die sich besonders deutlich an den Handtellern äußert, an den Schleimhäuten und insbesondere an den Skleren aber nicht in Erscheinung tritt. Ein Übergang des Carotins in den Liquor in den Schweiß in die Galle und in den Harn konnte dabei nicht beobachtet werden, ebensowenig eine Ausscheidung mit dem Stuhl. Wird in langfristigen Fütterungsversuchen Vitamin A (in Form des

[1]) Wenn man, was gewiß erwünscht wäre, an Stelle von Colorimeterwerten die Mengen von Vitamin A gewichtsmäßig angeben wollte, so stieße das auf erhebliche Schwierigkeiten; ohne einen übermäßig großen Fehler zu begehen, wird man vielleicht sagen dürfen, daß bei der gebräuchlichen Vitamin A Bestimmung ungefähr 4 Blaueinheiten 1 γ Vitamin A entsprechen.

Vogan) zugeführt, so steigt der Vitaminspiegel ebenfalls um ein Mehrfaches an, ohne daß der Carotinspiegel hierdurch nennenswert beeinflußt wird. Sowohl bei den Fütterungsversuchen mit Carotin, wie mit fertigem Vitamin A, fällt auf daß ein nach längerer Zeit einmal erreichtes Maximum des Carotin- bzw Vitamin A-Spiegels trotz fortdauernder Zufuhr nicht mehr überschritten wird. Bei längerer Aufnahme von Vitamin A beobachtet man besonders beim Pflanzenfresser aber auch beim Menschen, eine starke Vermehrung der Fettsäuren und der Blutlipoide (des Cholesterins des ätherlöslichen Phosphors usw) die sich nach einiger Zeit trotz fortgesetzter Vitamin A Zufuhr allmählich wieder zurückbildet. Eine eindeutige Erklärung dieser seltsamen Beobachtung konnte bisher nicht gegeben werden. Bei den Lipämien, bzw Lipoidämien, die in der menschlichen Pathologie zur Beobachtung kommen, findet man insbesondere bei den Nephrosen und beim Diabetes mellitus immer erhöhte Werte für Vitamin A und Carotin. Eine Erklärung hiefür ist nicht ohne weiteres zu geben, man muß lediglich feststellen, daß auch hier wieder Carotin und Vitamin A dem Wege des Fettes folgen es scheint jedenfalls nicht möglich, die Zufuhr in der Nahrung dafür verantwortlich zu machen.

Über die Ausscheidung des Vitamins A hat in letzter Zeit Wendt an der Steppschen Klinik einige bemerkenswerte Beobachtungen machen können. Beim gesunden Menschen werden mit dem Stuhl am Tage nur wenige Blaueinheiten Vitamin A ausgeschieden. Bei Belastung mit reinen Vitaminpräparaten (Vogan) steigt die Vitamin A Ausscheidung im Stuhl nach 2 bis 3 Wochen plötzlich stark an und erreicht Werte von 1000 Blaueinheiten und mehr Ob diese starke Ausscheidung von Vitamin A im Stuhl auf einer mangelhaften Resorption des Vitamin A oder auf einer Wiederausscheidung bereits resorbierten Vitamins durch den Dickdarm beruht, wird zur Zeit untersucht. Weder im Urin, noch in der Galle, auch nicht im Liquor im Sperma und im Schweiß konnte Vitamin A nachgewiesen werden. In geringem Umfange können die beiden Körper in Transsudate, in etwas größerer Menge in Exsudate übertreten. Von Binet und Ungar wird die Frage einer Zerstörung des Carotins und Vitamin A durch Oxydation in der Lunge erörtert. In reichlicheren Mengen werden sie in der Milch und im Kolostrum ausgeschieden, in letzterem in besonders großen Mengen. Man hat im menschlichen Kolostrum 80—200 γ Carotin und 50 Blaueinheiten für Vitamin A in der Frauenmilch 10—20 γ Carotin und 6 Blaueinheiten für Vitamin A gefunden, alles bezogen auf 100 ccm. Nach Dann nimmt das Kalb am ersten Tage seines Lebens mehr Vitamin A und Carotin auf als später in einem Monat. Der Vitamin A-Gehalt der Milch ist abhängig von der Nahrung kann aber über ein bestimmtes Maximum hinaus nicht gesteigert werden.

Täglicher Bedarf des Menschen

Der tägliche *mittlere Bedarf des Menschen wird auf* 0,1—0,3 *mg* Vitamin A angegeben. Von Carotin werden Mittelzahlen genannt zwischen 3 bis 5 *mg*, das *Minimum* mit etwa 1 *mg* das Optimum mit etwa 5 mg Die Spanne zwischen Minimum und Optimum ist beim Vitamin A offenbar besonders groß Dies ist von erheblicher Bedeutung für die wichtige Frage eines latenten, relativen Vitaminmangels, d. h. für die Frage der A Hypovitaminose. Zu einer befriedigenden Klärung der Verhältnisse wird man wohl nur durch die sorgfältige Bestimmung des Carotins und Vitamin A im Blute bei einer sehr großen Zahl von Gesunden und Kranken kommen können.

Nach Untersuchungen an Kindern in Indien scheint der Bedarf beim Kinde größer zu sein, als bisher angenommen wurde. Carotinmengen von 500—800 γ in der täglichen Nahrung waren nicht ausreichend, um Augensymptome und Mundwinkelstomatitis (als Ausdruck des Vitamin A Mangels) zu verhüten (Aykroyd und B G Krishman)

Physiologie und Wirkungsweise des A-Vitamins

Während die *wesentlichsten durch Mangel an Vitamin A erzeugten Insuffizienz*erscheinungen schon zu einer Zeit eingehend studiert werden konnten, zu welcher die Isolierung des Vitamins A und seiner Vorstufen, der Carotine, noch nicht gelungen war konnte mit der Untersuchung des Wirkungsmechanismus erst begonnen werden, als man reine Substanzen in der Hand hatte.

Über die Art, wie das Vitamin A auf die Zellen selbst einwirkt, ist man leider noch nicht vollständig unterrichtet, dagegen sind in letzter Zeit Beobachtungen gemacht worden, die die Richtung angeben, in welcher gesucht werden muß Bei Tieren, denen der lebenswichtige Stoff in genügender Menge zugeführt wird hat man gegenüber anderen Tieren einen verhältnismäßig hohen Gehalt der Gewebe an Purinen festgestellt. Wenn die Anwesenheit von reichlich Purinen die Bildung des Zellkerns erleichtert, so würde dieser Befund darauf deuten, daß die Regenerationsfähigkeit der Zellen durch Vitamin A begünstigt wird. In der Zelle selbst scheint nach Untersuchungen über die Atmungsvorgänge in der Leber (an Hand von Leberschnitten normaler und unter A Mangel stehender Tiere nach der Warburgschen Methode) das Vitamin die Oxydationsprozesse zu fördern im gleichen Sinne sprechen auch Beobachtungen über die katalytischen Wirkungen des Vitamin A (und der Carotinoide) bei der Autooxydation ungesättigter Fettsäuren. So wichtig diese Befunde sind, so empfiehlt sich in bezug auf die naheliegenden Schlußfolgerungen eine gewisse Zurückhaltung da manche, keine A Vitamin Wirkung entfaltenden Carotinoide sich ganz ähnlich verhalten

Die Wirkung des Vitamin A ist übrigens an das Vorhandensein von Eisen geknüpft und zwar genügen hierzu die kleinen Mengen von Hämineisen, die in jeder Zelle zugegen sind.

Die Stellung des Vitamin A im Stoffwechsel kann nicht studiert werden, ohne daß man sich von der Tatsache Rechenschaft gibt, daß das Vitamin A in engen Wechselbeziehungen steht zu den übrigen Vitaminen (wovon noch in einem besonderen Abschnitt gesprochen werden wird) und zur Bildung und Wirkungsweise der Hormone. Das Vorkommen größerer Mengen von Vitamin A in den Sexualdrüsen läßt solche Beziehungen ohne weiteres erkennen der Tatsache, daß bei Vitamin A Mangel die Sexual *funktionen erlöschen, wurde bereits gedacht*.

Vom ärztlichen Gesichtspunkt aus ist die Feststellung daß das Vitamin A ein direkter *Antagonist* des *Thyroxins ist, von ganz besonderer Bedeutung*. Davon wird noch in dem Abschnitt über klinische Beobachtungen zur Physiologie, Pathologie und Therapie des Vitamin A beim Menschen ausführlich die Rede sein. An dieser Stelle seien nur einige dieser Beziehungen, soweit sie die Leberpathologie berühren, gestreift. Nach Zufuhr von Thyroxin *oder thyreotropem Hypophysen Vorderlappen Hormon steigt der Verbrauch* an Vitamin A, und es kommt zu einer Entleerung der Vitaminreserven in der Leber Dabei ist aber wie es scheint, die Haftfähigkeit der Leber für Vitamin A keineswegs gestört. Im Gegenteil wird bei sehr reichlichem Vitaminangebot in der durch Schilddrüsensubstanz (bzw das thyreotrope Hormon) geschädigten Leber mehr Vitamin gespeichert, als unter normalen Verhältnissen es soll 8mal mehr Vitamin A gespeichert werden, als Carotin. Besteht *eine thyreogene Leberschädigung* durch längere Zeit, so wird Carotin nur ungenügend in Vitamin A umgewandelt.

Die Beziehungen des Vitamin A zum Eiweiß Stoffwechsel sind zwar schon vielfach untersucht worden. Ein völlig klarer Einblick ist jedoch zur Zeit noch nicht möglich.

Die Beziehungen zum Kohlehydrat *und Fettstoffwechsel* sind zur Zeit gleichfalls noch nicht völlig zu übersehen. Es wird angegeben, daß ein bestimmtes Verhältnis von Carotin zu Vitamin A für die Bildung von Methylglyoxal beim Abbau des Zuckers notwendig sei. Weiter haben gewisse experimentelle Untersuchungen zu der Annahme geführt, daß für die Fettbildung aus Kohlehydraten das Vitamin A notwendig sei, ebenso wie für die Synthese des Fettes aus Fettsäuren und Glycerin. Möglicherweise spielt das Vitamin A *auch eine* Rolle bei der Oxydation ungesättigter Fettsäuren. Und da diese sich besonders in Phosphorlipoidverbindungen finden, muß an Beziehungen des Vitamin zum Phosphorlipoid-Stoffwechsel gedacht werden Auch der Stoffwechsel des Cholesterin scheint mit dem des A Vitamin in Verbindung zu stehen. Bei Zufuhr größerer Mengen von Vitamin A kommt es vorübergehend zu einem Anstieg des Chole-

sterin, des ätherlöslichen Phosphors und der Fettsäuren im Blut, der nach einiger Zeit wieder verschwindet (Wendt) Eine strenge Verknüpfung des Vitamin A mit dem Cholesterin-Stoffwechsel liegt jedoch, wie Untersuchungen bei Hypercholesterinämien des Menschen ergeben haben (wovon später noch die Rede sein wird), nicht vor

Für die Wichtigkeit eines gewissen Gleichgewichtszustandes zwischen Vitamin A und Carotin sowohl im Blut wie in der Leber scheint die Tatsache zu sprechen, daß Vitamin A in Carotin umgewandelt werden kann.

Über die Ausscheidung des Vitamin A bzw des Carotins im Harn, in Galle, im Sperma im Stuhl usw ist nichts Sicheres bekannt

A Hypervitaminose. Bei übermäßiger Zufuhr von Vitamin A kommt es zur Entwicklung eines schweren Krankheitsbildes, das bei Ratten und Mäusen sich in Abmagerung Haarausfall, fettiger Degeneration der Leber Lungen- und Darmblutungen, sowie Schilddrüsenhypertrophie äußert. Die A Hypervitaminose konnte bisher nur bei Mäusen und Ratten, jedoch nicht bei Hunden und Katzen hervorgerufen werden. Die Frage, ob hier ein grundsätzlicher Unterschied in der Reaktionsweise der genannten Tiere vorliegt, kann vorläufig noch nicht sicher beantwortet werden, da die bei Hunden und Katzen verwandten Dosen kleiner waren, als die bei Mäusen und Ratten. Beim Menschen ist die A Hypervitaminose vorläufig noch unbekannt, was wohl daran liegt, daß der Mensch mit seiner Nahrung wohl kaum jemals so gewaltige Mengen von Vitamin A zu sich nimmt, daß Intoxikationserscheinungen erwartet werden könnten auch in Belastungsversuchen und zu therapeutischen Zwecken wird wohl niemals so viel Vitamin A gegeben, wie das in den Tierversuchen geschah, in denen man „hypervitaminotische" Schädigungen auftreten sah. Mit übermäßig großen Dosen von Carotin ist es bisher auch niemals gelungen, Störungen hervorzurufen, was sich ohne weiteres aus der bereits erwähnten Tatsache erklärt, daß bei Aufnahme großer Carotinmengen nur ein Bruchteil zu Vitamin A umgeformt wird.

Im übrigen hat das Studium der A Hypervitaminose uns interessante Einblicke in die Beziehungen des Vitamins zum Fett und Lipoidstoffwechsel gewährt. Die histologische Untersuchung zeigte Verfettung der Endothelien und Retikuloendothelien in Leber und Milz, starke Lipoidspeicherung in der Hornschicht des Epithels der Haut und des übrigen Plattenepithels, starke Verfettung der Hodenzwischenzellen, ferner Exophthalmus und Neigung zu Knochenbrüchigkeit.

Das Vitamin A im Synergismus und Antagonismus der Vitamine. Wie schon in einem früheren Kapitel kurz auseinandergesetzt wurde[1]) bedeutet Ausschaltung eines Vitamins aus der Nahrung eine Wirkungsände-

[1]) S. 4 u. 5

rung der in der Nahrung noch verbliebenen anderen Vitamine So ent sprechen bis zu einem gewissen Grade die Erscheinungen des A Man gels denen die durch ein Zuviel von Vitamin D hervorgerufen werden, umgekehrt die einer überreichen A Vitamin Zufuhr denen des D-Man gels. Es scheint also für die Vitamine A und D ein gewisser Gleichgewichts-zustand *für die Aufrechterhaltung der normalen Zellfunktion* unbedingt nötig zu sein Aber nicht nur zwischen den fettlöslichen Vitaminen A und D be-stehen Beziehungen, sondern auch zwischen dem Vitamin A und den Komponenten des wasserlöslichen B-Komplexes, sowie dem Vitamin C In bezug auf die erstgenannten Stoffe sind freilich die Ergebnisse noch nicht völlig klar da Untersuchungsresultate mit dem reinen B_1 und B_2-Stoff noch nicht vorliegen. Wohl aber kann von einem Antagonismus zwischen Vitamin A und C schon jetzt mit einer gewissen Sicherheit gesprochen werden. So konnte an der Steppschen Klinik am Meer-schweinchen die nach Darreichung größerer Dosen von Vitamin A auf tretende A Hypervitaminose durch gleichzeitige Zufütterung von Vita min C aufgehoben werden. Ebenso wird die Anreicherung von Vitamin A in der Leber nach reichlicher Vitamin A Zufuhr durch gleichzeitige Zu fütterung von Vitamin C vermindert (Wendt Schroeder)

Klinische Beobachtungen zur Pathologie und Therapie beim Menschen

a) Verhalten des Vitamin A und Carotin-Spiegels im Blut bei verschiedenen Erkrankungen

Im Kapitel über das Verhalten des Vitamin A im Organismus wurde aus-geführt, welche *Vorstellungen man sich auf Grund der zur Zeit* vorliegenden Daten über seine Beziehungen zu der Vorstufe, dem Carotin, im Blute zu machen hat. Es wurde dabei auch betont, daß eine Vermehrung der beiden Stoffe unter pathologischen Verhältnissen bei Nephrosen und beim Diabetes mellitus gefunden wird. Weit häufiger als ein An steigen findet man ein Absinken des Carotin und Vitamin A Spiegels im Blute. Das ist der Fall bei Störungen der Fett resorption insbesondere bei der Lebercirrhose bei chronischen Pankreaserkrankungen und bei schwerer Gastroenteritis auch beim Ikterus durch Gallengangverschluß ist die Resorption sowohl für Carotin wie für Vitamin A schwer gestört, und es ist nicht mög lich, ein Ansteigen *durch Zufuhr der* beiden Stoffe zu erreichen. Ob allerdings ihr Absinken bei den mit Ikterus einhergehenden Lebererkrankungen und bei der Lebercirrhose allein auf die Resorptionsstörung zurückzu führen ist oder ob nicht die Lebererkrankung *als solche angeschuldigt werden* muß bedarf weiterer Klärung Die Verarmung des Organismus an Vitamin A

hierbei kann so hochgradig sein, daß weder im Serum noch in der Leber von Kranken mit Lebercirrhose der Nachweis von Vitamin A gelingt. Das wiederholt beobachtete Auftreten von Vitamin-A-Mangelerscheinungen (Keratomalazie usw.) bei chronischen Lebererkrankungen mit Ikterus, bei Lebercirrhose und bei Pankreasatrophie findet durch die obige Beobachtung seine Erklärung.

Deutliche Erniedrigungen des Carotin-Vitamin-A-Spiegels finden sich ferner bei schweren Fällen von Biermerscher Anämie. Nach Frischleberbehandlung steigt infolge des Vitamin-A-Reichtums der verwandten Leber der Vitamin-A-Spiegel deutlich an. Der Gedanke indes, daß ursächliche Beziehungen zwischen dem Vitamin A und dem Auftreten der Anämie bestünden, muß abgelehnt werden. Die mit so ausgezeichnetem Erfolge bei der Behandlung der Biermerschen Anämie angewandten Leberpräparate sind frei von Vitamin A; eine Erhöhung des Vitamin-A-Spiegels im Serum nach erfolgreicher Behandlung tritt nicht ein, auch kann durch Zufuhr von Vitamin A allein (Vogan) eine Remission nicht erzielt werden.

Eine ganz große Bedeutung gewann für die Klinik der bereits erwähnte Antagonismus zwischen dem Vitamin A und dem Hormon der Schilddrüse, dem Thyroxin. Durch Thyroxin wird die Wachstumswirkung des Vitamin A aufgehoben, seine Speicherung in der Leber verhindert. Umgekehrt wird die Vergiftung mit Schilddrüsensubstanz durch Vitamin A gebremst, ebenso die durch Thyroxin beschleunigte Kaulquappenmetamorphose. Die durch übermäßige Zufuhr von A-Vitamin hervorgerufene krankhafte Störung (A-Hypervitaminose) wird durch Thyroxin beseitigt bzw. aufgehalten. Erwähnt sei des weiteren die wichtige Beobachtung, daß Ziegen, denen die Schilddrüse entfernt ist, nicht imstande sind, Carotin in Vitamin A umzuwandeln. Schilddrüsenlose milchgebende Ziegen scheiden also nicht eine weiße, sondern eine gelbe Milch aus.

Entsprechend diesen experimentellen Befunden, aus denen klar der Antagonismus zwischen Schilddrüsenhormon und Vitamin A hervorgeht, konnte beim schweren Morbus Basedow mit erheblicher Grundumsatzsteigerung eine starke Erniedrigung oder sogar ein völliges Fehlen des Vitamin A im Serum nachgewiesen werden. Werden solche Kranke nach vorausgegangener Jodbehandlung operiert, so steigt nach erfolgter Schilddrüsenverkleinerung das Vitamin A in ihrem Blute wieder von selbst an. Nach all dem muß man annehmen, daß bei gesteigerter Schilddrüsentätigkeit der Vitamin-A-Verbrauch erhöht ist. Bei dem entgegengesetzten Zustande bei Unterfunktion der Schilddrüse (beim Myxödem und beim Kretinismus) ist der Vitamin-A-Verbrauch stark herabgesetzt, daneben muß bei diesen Erkrankungen eine Störung der Umformung von Carotin in Vitamin A und in manchen Fällen vielleicht auch eine Unfähigkeit der Leber, Carotin und Vitamin A zu speichern, angenommen werden. So fand

auch im Serum von Kretins Vitamin A überhaupt nicht oder nur in Spuren (Wendt) Es führen also ganz verschiedene Vorgänge und Veränderungen im Carotin und Vitamin A-Stoffwechsel zu dem auf den ersten Blick merkwürdig erscheinenden Befund, daß sowohl die Hyperthyreose wie die Athyreose das gleiche Bild in bezug auf Carotin und Vitamin A im Blute darbieten.

b) Vitamin A und Basedow

Die Kenntnis des stark erhöhten Vitamin A Verbrauches bei der Hyperthyreose hat zu dem Versuch geführt, die Basedowsche Krankheit therapeutisch mit Vitamin A zu behandeln. Wendt gelang es in der Steppschen Klinik durch Verabfolgung großer Vogandosen (3mal 30 Tropfen Vogan tgl.) bei dieser Krankheit erhebliche Gewichtszunahmen und in vielen Fällen sogar ein Heruntergehen des Grundumsatzes auf normale Werte zu erreichen. Besonders günstig scheint der durch Jod hervorgerufene Morbus Basedow zu reagieren. Weitere Erfahrungen sind nötig um die Bedeutung der Vitamin A Behandlung des Morbus Basedow gegenüber anderen therapeutischen Maßnahmen abzugrenzen. Doch liegen schon jetzt zahlreiche zustimmende Angaben von den verschiedensten Seiten vor (Falta Dietrich, Abelin) Wir möchten indessen ausdrücklich bemerken, daß eine einseitige Betonung des Vitamin A beim Basedow den tatsächlichen Verhältnissen keinesfalls gerecht wird. Auch die Funktionen des B-Komplexes verdienen ernsthafte Berücksichtigung

c) Vitamin A und Auge

Ausgezeichnete Erfolge sind erzielt worden bei der Behandlung von Augenerkrankungen durch Vitamin A. Die Nachtblindheit (Hemeralopie) ein Frühsymptom des A Mangels, wurde schon ein Jahrtausend vor Hippokrates in Ägypten mit Leber behandelt (Papyrus Ebers) Der französische Arzt Despont behandelte (1850—57) zahlreiche Fälle von Nachtblindheit erfolgreich mit Lebertran, wobei er richtig annahm, daß ein besonders hochwirksamer Bestandteil des Tranes für den *Heilerfolg* verantwortlich sei.

In neuerer Zeit wurden besonders in Dänemark umfassende *Untersuchungen* zur Verbreitung der Hemeralopie ausgeführt. Insbesondere wurde von der Augenärztin Helga Frandsen nicht nur bei einem erheblichen Teil ihrer eigenen Patienten, sondern auch bei den Untersuchungen von Schulkindern und Angehörigen einer *Militärschule Nachtblindheit* in großer Verbreitung festgestellt. Johanne Christiansen untersuchte eine große Zahl von Magendarmkranken auf Nachtblindheit und stellte fest, daß ein erheblicher Teil von ihnen (mit Achylia gastrica) eine ausgesprochene Hemeralopie

erkennen läßt, eine Tatsache, die wohl ihre Erklärung findet durch Resorptionsstörungen infolge der gleichzeitig bestehenden Enteritis Alle diese Feststellungen wurden mit einem verhältnismäßig einfachen Apparat, dem Skotoptikometer gemacht. Durch Zufuhr reichlicher Mengen von Vitamin A in Gestalt von Butter oder in Form des reinen Stoffes oder im Lebertran lassen sich die Erscheinungen der Hemeralopie überraschend schnell beseitigen.

Im Mittelwesten der Vereinigten Staaten wurden ähnliche Untersuchungen ausgeführt mit dem Ergebnis daß bis zu 60% aller Schulkinder eine herabgesetzte Dunkeladaptation zeigten.

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß, wie durch verschiedene Autoren in neuerer Zeit festgestellt wurde (Gierhake, Edmund und Clemmesen) in den letzten Monaten der Schwangerschaft häufig Hemeralopie nachgewiesen wird die durch Zufuhr des fehlenden Stoffes leicht beseitigt werden kann das ist um so auffallender als im allgemeinen der Zustand der Schwangerschaft gegen die schweren Augenerscheinungen des A Vitamin Mangels schützt, was sich sicherlich dadurch erklärt, daß in den ersten Monaten der Körper offenbar die Fähigkeit besitzt, alles Vitamin A, dessen er habhaft werden kann an sich zu reißen und zu speichern.

Daß die avitaminotische Keratomalazie auf Vitamin A Verabfolgung überraschend reagiert, ist ebenfalls seit langem bekannt. Diese Erfolge sind, seitdem das Vitamin A in Vitamin A reichen Konzentraten (Vogan) zur Verfügung steht noch erheblich verbessert worden. Aber auch bei manchen anderen Ulzerationen der Hornhaut, die man bisher nicht ohne weiteres auf Mangel an Vitamin A glaubte beziehen zu dürfen, hat die lokale Anwendung die Einträufelung von Vogan ins Auge, Heilung herbeigeführt. So konnten wir in einem Falle ein ausgedehntes Hornhautgeschwür bei einer stillenden Frau durch lokale Vogan applikation der Heilung zuführen. Ein solcher Erfolg wird ohne weiteres verständlich, wenn man bedenkt, daß in der Schwangerschaft durch den wachsenden Fet und später durch das Stillen des Kindes dem mütterlichen Organismus große Vitamin A Mengen entzogen werden in Fällen von Gravidität, in welchen infolge schon vorher ungenügender Ernährung die Vitaminreserven gering sind, und die Ernährung während und nach Behandlung der Gravidität unzureichend bleibt können dann die Erscheinungen der Avitaminose sich in verhängnisvoller Weise geltend machen. Auch Hornhautgeschwüre bei der Basedowschen Krankheit bei der infolge des gesteigerten Vitamin A Verbrauches ebenfalls eine Hypovitaminose eintritt, sind durch Vogan geheilt worden. Bei den Säuglingen hat Gumberts die Keratomalazie schon durch 1—2 ccm Vogan zum Verschwinden bringen können.

Bei dem Krankheitsbild der Keratitis superficialis konnte von Fr Stocker eine Gruppe von Erkrankungen abgesondert werden, die vor

wiegend abgemagerte, blasse, im ganzen elend aussehende Kinder betraf. Bei dieser gegen die übliche lokale Behandlung refraktären Störung brachte die perorale Anwendung von Vitamin A (als Vogan täglich 10 Tropfen) bei Ausschaltung jeder lokalen Therapie eine schlagartige Besserung Stocker nimmt deshalb an, daß diese Form der Keratitis superficialis *möglicherweise mit A Mangel in Beziehung steht.* Man wird hier unbedingt weitere Erfahrungen sammeln müssen.

d) Vitamin A und allgemeine Resistenz (im besonderen auch Resistenz der Haut)

Da Vitamin A-arm ernährte Tiere besonders empfindlich gegenüber den verschiedensten Infektionen sind, ist das Vitamin A auch zur Bekämpfung von Infektionen herangezogen worden

Bis vor kurzem hatte man angenommen, daß der Immunitätszustand (Antikörperbildung und bakterizide Kräfte) durch Vitamin A Zufuhr nicht beeinflußt würde. Wie Untersuchungen aus allerneuester Zeit zeigen, scheinen die Dinge doch etwas anders zu liegen. Rein experimentell konnte Oelrichs nachweisen daß Vitamin A frei ernährte Ratten gegenüber Infektionen weniger widerstandsfähig waren als die Vergleichstiere. Bei diphtheriekranken Kindern zeigten König und Sebesta daß der Antitoxingehalt des *Serums — sicherlich trifft das für einen erheblichen Teil der Fälle zu —* auf das Zwei bis Dreifache des Ausgangswertes nach Vitamin A Behandlung ansteigen kann. Im allgemeinen scheint sich die resistenzsteigernde Wirkung des Vitamin A auf solche Infektionen zu beschränken, bei denen relativer oder absoluter Mangel der Schleimhäute an Vitamin A der Anlaß zu Schleimhautveränderungen ist, die dann Infektionserregern den Eintritt in den Organismus ermöglichen. Sowohl aus dem In wie dem Auslande liegen zahlreiche Beobachtungen vor über günstige Beeinflussung von katarrhalischen Infektionen, Pneumonien, Grippen, Puerperalfieber usw durch Vitamin A. So hat man das Vitamin A auch bei hartnäckigen, zu Rezidiven neigenden „Erkältungs Bronchitiden" mit gutem Erfolg verwendet, auch bei *Heufieber und beim Asthma bronchiale* (W Krüger) sind Versuche unternommen worden. Von Kinderärzten wird bei Kindern mit großer Empfindlichkeit der Haut gegenüber Infektionen diese Anfälligkeit durch Anreicherung der Nahrung mit Vitamin A mit ausgezeichnetem Erfolg behandelt. Das Vitamin A wirkt also als antiinfektiöses Vitamin in erster Linie durch seine Fähigkeit, Epithelschädigungen an Haut und Schleimhäuten zu verhindern bzw zu heilen. Man hat deshalb vorgeschlagen, die Bezeichnung „antiinfektiöses Vitamin" abzuändern in „Epithelschutzvitamin" In Zusammenhang hiermit sei auf Hautveränderungen hingewiesen die als Früherscheinungen des A Mangels noch vor dem Auf

Diet and the Nervous System

Beobachtung kommen in
id Rauheit, die an Gänse-
heinung bekannt unter der
st eine durch Vitamin A
elzellen. Sie verschwindet
die verschiedenartigsten
dlichen und eitrigen Haut

heilung

Virkung des A Vitamins auf
imins auf die Granulations-
em Vorschlage von W Löhr
ige Wirkung von Lebertran
udiert und dabei festgestellt,
ationsbildung eintritt. Neben
n A selbst versucht in Form
e Erfolge bei ausgedehnten
er Verletzungen weiter
int man das Vitamin A ver
zugänglichen Röntgen
würen. Auch sonst hat das
rwendung gefunden, so bei
omyelitis bei bazillärer
ealer Fistelbildung
ntsprechende Versuche unter
und Rocholl)

Leberschutzwirkung

die Magensalzsäuresekretion
hang mit dieser Feststellung
retionsstörungen des Magens
rliegenden Erfahrungen, die
lie Säuresekretion des Magens
in dieser Richtung Versuche
weiteren angezeigt bei Coli
plikation in Form von öligen
wurde bei Colitis ulcerosa an
itamin A die sog Schutz
licher Kohlehydrat
Rehn die prophylaktische

Anwendung des Vitamin A empfohlen, um einer Leberschädigung durch das Narkotikum entgegenzuwirken

g) Vitamin A und Steinbildung in den Harnwegen

Obwohl die aus dem Experiment an der Ratte bekannte *Steinbildung durch* Vitamin A Mangel beim Menschen als Mangelsymptom noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden konnte, müssen die neueren Befunde von amerikanischen Autoren (Ch. C. Higgins und V O Conor) über das spontane Verschwinden von röntgenologisch festgestellten Harnsteinen unter dem Einfluß von Vitamin A bei Ratten dazu auffordern, auch bei nierensteinkranken Menschen die Darreichung von Vitamin A zu versuchen wurde doch von den genannten amerikanischen Forschern auch beim Menschen röntgenologisch eine Verkleinerung der Steine unter dem Einfluß einer Vitaminbehandlung gesehen

h) Vitamin A und Magersucht

Die erheblichen unter Voganbehandlung bei Basedowscher Krankheit beobachteten Gewichtszunahmen legten den Gedanken nahe, daß Vogan vielleicht auch in solchen Fällen anzuwenden sei, bei denen zwar keine Überfunktion der Schilddrüse nachgewiesen werden konnte, bei denen aber wegen allgemeiner Magerkeit eine Gewichtszunahme wünschenswert erschien. An der Steppschen Klinik hat Wendt mit 3 × 30 Tropfen Vogan täglich bei derartigen Kranken sehr schöne Gewichtszunahmen von *12—15 Pfund in 6 bis* 8 Wochen erzielen können. Ähnlich gute Erfolge sind auch von Falta bei Kranken mit Magersucht beschrieben worden. Des weiteren läßt der Bericht von Boller aus der Eppingerschen Klinik erkennen, daß die Magenkranken, die einer Vitamin A Behandlung zugeführt wurden, erhebliche Gewichtszunahmen aufwiesen. Freilich reagieren nicht alle Kranken mit Magersucht auf die Voganbehandlung in gleicher Weise gut. Woran das im einzelnen liegen kann, können wir zur Zeit noch nicht übersehen. *Auch* eine Erklärung der Voganwirkung begegnet zur Zeit noch großen Schwierigkeiten. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß durch Vitamin A Zufuhr der Glykogengehalt der Muskulatur im Tierversuch eine etwa 50proz. Steigerung erfährt.

i) Vitamin A und Knochensystem (einschließlich Zähne)

Die vielfältigen, *oft* einander *widersprechenden Anschauungen* über *die* Beziehungen des Vitamins A zu den Knochen und den Zähnen werden vielleicht am treffendsten gekennzeichnet durch die Anschauung von May Mellanby nach welcher dem Vitamin A die Aufgabe zufällt, die Wirkung des Vitamin D in bezug auf die Apposition des Kalks in optimaler Weise zu ermöglichen. Allerdings scheint für die Entwicklung und die Erhaltung der Zähne des Vitamin A an sich schon unentbehrlich zu sein das Vitamin D

spielt, wie in dem entsprechenden Kapitel auszuführen sein wird, eine ganz besondere Rolle in der Entwicklung und Erhaltung des Zahnsystems Ob und inwieweit manche Knochenerkrankungen, wie z. B Morbus Paget, eine Beziehung haben zu einem Mangel an Vitamin A, muß im einzelnen wohl erst geklärt werden

k) Vitamin A und Sexualapparat

Bei den klar zutageliegenden engen Beziehungen zwischen Vitamin A (bzw Carotinoiden) und Sexualdrüsen (gemeinsames Vorkommen von Vitamin A und Carotinoiden im Ovarium und in der Hypophyse, Kolpokeratose bei Vitamin A Mangel im Tierexperiment) hat man auch beim Menschen therapeutische Versuche unternommen bei Amenorrhoe und bei Kraurosis vulvae sowie bei dem Fluor der Kolpokeratose von so erfahrenen Autoren wie Halban werden hierüber Erfolge gemeldet. Inwieweit die von gynäkologischer Seite geäußerte Anschauung sich bestätigt, daß das Vitamin A die Aufgabe hat, das Sexualhormon zu steuern, muß erst im einzelnen noch geklärt werden.

l) Vitamin A bei Frühgeborenen und zur Wachstumsbeschleunigung bei körperlicher Unterentwicklung

In neuerer Zeit sind erfolgversprechende Behandlungsversuche mit Vitamin A unternommen worden bei kleinen Kindern, bei denen das Wachstum gehemmt war, teils auf der Basis einer innersekretorischen Störung teils auf der Basis einer allgemeinen Lebensschwäche. Bei den von G Hübel mitgeteilten Beobachtungen hat man den Eindruck, daß hier das Vitamin A seine besondere Wirkung als Wachstumsvitamin voll und ganz entfaltete. Auch bei Frühgeborenen soll sich Vitamin A bewährt haben.

Vitamin-A-Präparate

1 Vogan (E. Merck, Darmstadt) das stärkste deutsche Vitamin-A Präparat, stellt ein Vitamin A Konzentrat dar das gewonnen wird aus hochwertigen Fischleberölen es ist frei von Carotin, enthält aber ganz kleine Mengen Vitamin D 1 ccm des Präparates entspricht 40 000 alten biologischen (Ratten) Einheiten = 120 000 internationalen Einheiten.

a) Ölige Lösung in Tropfenflaschen zu 10 ccm durchschnittliche Tagesdosis 5—10 Tropfen (8000—16 000 Einheiten) entweder als einmalige Dosis oder in kleineren Dosen über den Tag verteilt. Das Präparat wird am besten in warmer Milch, warmer Suppe oder dgl genommen.

b) Dragéeform, in Schachteln zu 50 Stück. (Ein Dragée = 4000 alte biologische bzw 12 000 internationale Einheiten.) 2—4 Dragées täglich, zerkaut oder unzerkaut zu nehmen.

2 Detavit (I.G Farben und E Merck, Darmstadt) eine Kombination von Vitamin A und Vitamin D die ungefähr doppelt soviel Vitamin A enthält wie ein normaler Medizinallebertran 1 g Detavit = 2400 internationale Vitamin A Einheiten und 200 internationale Vitamin D-Einheiten. Detavit riecht und schmeckt nicht nach Tran. Kinder nehmen tägl. $^1/_2$ bis 1 Teelöffel, Erwachsene $^1/_2$—1 Eßlöffel.

Weitere leistungsfähige Vitamin A Präparate sind A Vitamin Degewop (Berlin) Sanostol Promonta Scottin Avoleum (British Drug Houses, London) und Essogen (Lever Bros., Port Sunlight, England) Außerdem existieren im Ausland noch zahlreiche Präparate, die A und D-Vitamin enthalten.

Dosierung

Zunächst ein paar Vorbemerkungen! Daß das Vitamin A in erster Linie anzuwenden ist bei spezifischem Vitamin A Mangel mit dem Bilder der klassischen Avitaminose, ist selbstverständlich. Schwieriger zu beurteilen ist schon die Frage der A Hypovitaminose. Es gibt sicherlich Zustände von latentem A Mangel, die nicht ohne weiteres klar zutage liegen denn die Spanne zwischen Minimum und Optimum ist gerade beim Vitamin A sehr groß Besonders im Zustande der Gravidität und bei stillenden Frauen, wo der Vitaminbedarf groß ist, kann leicht ein Mangel an Vitamin A eintreten, ohne daß er leicht zu erkennen wäre Es ist Aufgabe der Forschung diese Frage möglichst sorgfältig zu studieren, damit nicht durch eine kritiklose Anwendung des Vitamin A die Vitaminbehandlung überhaupt diskreditiert wird. Wir sind der Meinung daß im gegenwärtigen Zeitpunkt nur einige Richtlinien gegeben werden können, von denen aus die Forschung weitergehen muß

Man wird beim Erwachsenen, z. B bei Behandlung der Keratomalazie der Hemeralopie usw mit einer Dosis von 3mal 10 Tropfen Vogan täglich in den meisten Fällen auskommen bei Kindern und Säuglingen werden zur Xerophthalmie Behandlung 3mal 5 Tropfen täglich genügen, bei älteren Kindern gibt man etwas mehr

In Fällen, in denen man der Resorption des Vitamin A nicht ganz sicher ist (bei schweren Erkrankungen des Magendarmkanals bei Ikterus bei Leber und Pankreaserkrankungen) wird man, wenn ein steriles hochwertiges, subkutan bzw intramuskulär anwendbares Präparat zur Verfügung steht, am besten zu dieser Darreichungsform greifen. Uns selbst hat die Fa. E. Merck Darmstadt wiederholt ein derartiges steriles Präparat in Ampullen zu 1 ccm zur parenteralen Injektion zur Verfügung gestellt nach unseren persönlichen Erfahrungen wird sich zunächst eine Dosis von 0,5 ccm empfehlen. Im Handel ist ein solches Präparat bis jetzt noch nicht erhältlich. Zu besonderen Versuchszwecken wurde es bisher von der Fa. E. Merck auch anderweitig zur

Verfügung gestellt. Die Frage der Einführung eines parenteral anwendbaren Vitaminpräparates wird jedenfalls im Auge behalten.

Bei Säuglingen und kleinen Kindern wird bei der Keratomalazie Behandlung diese Dosis (0,5 ccm) mehrere Tage lang oder eine einmalige intramuskuläre Injektion von 2 ccm als ausreichend angesehen. Ausgezeichnete Erfolge sind fernerhin beschrieben und von uns selbst beobachtet worden bei lokaler Applikation des Vogans in den Bindehautsack des Auges. Die Dosis beträgt hier einige Tropfen täglich.

Bei der Basedowschen Krankheit, insbesondere auch beim sog Jod Basedow, wird man in den meisten Fällen mit 3mal 30 Tropfen Vogan täglich peroral auskommen. Es empfiehlt sich hierbei, von Zeit zu Zeit den Vitamin A-Spiegel im Blut zu kontrollieren bisher haben wir bei der Dosierung darauf geachtet, daß dieser bei 5—10 Blaueinheiten gehalten wurde. In selteneren Fällen scheint zur Erreichung dieses Zieles eine größere Voganmenge von 3mal 40 selbst 3mal 50 Tropfen täglich erforderlich zu sein (Wendt)

Bei all den anderen Störungen bei denen man Vitamin A anwenden will (wir verweisen auf die Ausführungen an anderer Stelle) wird man mit den üblichen Dosen von 3mal 10 Tropfen Vogan bei Erwachsenen beginnen und je nach den besonderen Verhältnissen die Dosis steigern dürfen.

Zur Behandlung schwerer tiefgreifender Wunden hat sich die Lebertransalbe in Form des sog Unguentolan (Löhr Der Chirurg 1934, 6 5) eingebürgert. Die damit erzielten Erfolge sind ausgezeichnet. Auch bei Verbrennungen aller Art (einschließlich der Röntgenverbrennungen) scheint diese Therapie Erstaunliches zu leisten. In neuerer Zeit hat man mit reinen Vogansalben gleichfalls vorzügliche Erfolge erzielt. Rezepte hierfür sind von Bayer Leverkusen, und E. Merck, Darmstadt, angegeben worden.

Schrifttum

Abelin: Biochem. Zeitschr 1930 228, 193 1931 242, 385; Klin. Wschr 1931 2205 Hoppe-Seylers Zeitschr 1933 217 109; Zeitschr Vitaminforsch. 1935 4 120 Schweiz. med. Wschr 1936 Nr 46. — Aykroyd und Krishnan: Ind. med. Gaz. 1936, Bd. 71. — Anschütz Nordwestdeutscher Chirurgenkongreß Dezem bersitzung, Hannover 1933; Verhandl. Dtsch. Chirurgenkongreß Berlin 1934 — Barenberg Lewis J amer med. Assoc. 1932, 98, 199 — Bezssonoff: Bullet. d'hygiène alim. 11 14. — Binet und Ungar: Arch. des Mal. Apparat. digest. 23 — Birger Rössiö: Hoppe-Seylers Zeitschr 1929 182. — Birnbacher Münch. med. Wschr 1928 1114. — Boller Z. klin. Med. 1936, Bd. 130 S. 163, Klin. Wschr 1936 Nr 19 S 685 — Bomskov und Seemann Zeitschr exp. Med. 1933 89 771 — Breusch und Scalabrino: Zeitschr exp. Med. 1934, 94, 569 — Brockmann und Tecklenburg: Hoppe-Seylers Zeitschr 221 H. 3/4. — Brugsch: Dtsch. med. Wschr 1933 325 — Busson und Simonet Compt. rend. Soc. biol. 1932, 109 1253 — Collazo und Rodriguez Klin. Wschr 1933 1732 u. 1768 — Ders., Torres und Rodriguez Klin Wschr 1934, II. — Dann Biochem. Journ. 1933 27 1993 — Davies und Moore: Biochem. Journ. 1934 28, 288 — Debré und Busson Compt. rend. Soc. Biol. 1933, 114 1164 u. 1297 Presse médicale 1934 31 — Dietrich Münch. med. Wschr 1936, Nr 8. — Dominici und Oliva Dtsch. med. Wschr 1934, 1955 — v Drigalski: Klin. Wschr 1933, 308; Zeitschr Vitamin

Die Gruppe der B-Vitamine

Einleitung Die Geschichte der Vitamine überhaupt datiert von der Entdeckung Eijkmans, daß die Geflügelpolyneuritis durch unzureichende Zufuhr eines spezifischen Nährstoffes verursacht wird. Sie bildete den Anlaß zu der erst viel später (1911) erfolgten Auffindung des Beriberischutzstoffs, der deswegen „Vitamin" genannt wurde, weil sein Entdecker C Funk ihn als stickstoffhaltige Base und damit als „lebenswichtiges Amin" kennzeichnen wollte. Die Bezeichnung Vitamin wurde, als noch andere lebenswichtige, in minimalen Mengen wirksame Diätfaktoren bekannt wurden, als Gruppenbezeichnung auch auf diese übertragen und beibehalten, als sich die neuentdeckten Stoffe als stickstofffrei erwiesen. In der Reihe dieser Vitamine, die durch Beifügung von Buchstaben voneinander unterschieden wurden, erhielt nunmehr das klassische „Vitamin", der in der Hefe vorkommende Beriberischutzstoff, den Buchstaben B Wenn es seit der Entdeckung Funks noch 2 Jahrzehnte gedauert hat, bis Windaus die genaue chemische Charakterisierung des Beriberischutzstoffs gelang so lag das daran, daß die Verhältnisse im Falle des B-Vitamins viel komplizierter lagen als man ursprünglich angenommen hatte Mit zunehmender Verfeinerung der biologischen und chemischen Untersuchungsmethoden gelang nämlich der Nachweis, daß das in Hefe und grünen Pflanzen nachgewiesene Vitamin B kein einheitlicher Stoff war sondern ein Gemisch wasserlöslicher stickstoffhaltiger, schwer voneinander trennbarer Wirkstoffe darstellte woraus sich die Notwendigkeit ergab zur Bezeichnung dieser Stoffe unter Beibehaltung des Buchstaben B diesem Indexzahlen anzuhängen. So wurde zunächst 1925 von dem eigentlichen, jetzt B_1 genannten Beriberischutzstoff das pellagraverhütende Vitamin B_2 abgetrennt, welches sich in der Folge wiederum als nicht einheitlich erwies (siehe unter Vitamin B_2) später wurden als Begleiter dieser Stoffe noch eine ganze Reihe biologisch gleichartig (wachstumsfördernd) wirkender Faktoren festgestellt, die sich durch ihr Verhalten gegenüber Hitze und Alkali und dadurch, daß sie von den einzelnen Tierarten in verschiedenem Umfang benötigt werden unterscheiden ihre Bedeutung für den Menschen ist noch völlig unbekannt. Schließlich gelang neuerdings noch der Nachweis eines (vielleicht nicht einheitlichen) enterotropen B-Faktors (B_7)

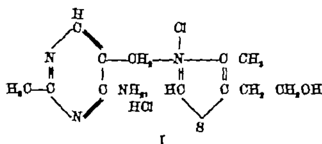
Die bisher bekannten Vitamine der B-Gruppe sind in der Tabelle S 1 zusammengestellt im folgenden werden nur diejenigen von ihnen besprochen die in der menschlichen Pathologie und Therapie nach gewiesenermaßen eine Rolle spielen.

Das Vitamin B_1 (antineuritisches Vitamin, Aneurin)

A. Allgemeiner Teil

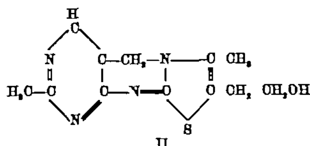
Geschichtliche Einleitung Obwohl bereits C Funk 1911 hochwirksame Präparate des antineuritischen Vitamins (Beriberischutzstoffs) in Händen gehabt hat, ist die Reindarstellung dieses Vitamins lange Jahre durch seine große Empfindlichkeit gegen Hitze und Alkali verhindert worden. Die Holländer Jansen und Donath, denen wohl zum ersten mal die Darstellung von kristallisiertem (nur wenig mit B_4 verunreinigtem) *Vitamin B_1 gelang erkannten seine chemische Zusammensetzung* nicht. Es war Windaus vorbehalten, die richtige Bruttoformel für das Vitamin B_1 aufzustellen und (etwa gleichzeitig mit van Veen in Batavia und Ohdake in Tokio) nachzuweisen daß es als einziges der bekannten Vitamine schwefelhaltig ist.

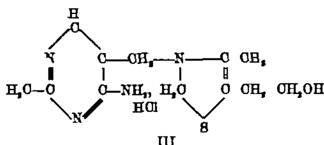
Chemie. Die endgültige Aufklärung der chemischen Konstitution des B_1 Vitamins gelang etwa gleichzeitig 1936 in Amerika (Williams) und Deutschland (Grewe) und führte zur Aufstellung folgender durch die Synthese (Williams Cline Andersag Westphal) erhärteter Konstitutionsformel



entsprechend der Summenformel $C_{12}H_{18}N_4OSCl_2$. Das Vitamin ist also eine zweisäurige Base und bildet als solche zwei Reihen schön kristallisierender Salze, von denen außer dem Dichlorhydrat (Schmp 250°) — der Form, in der das Vitamin therapeutisch angewendet wird — noch die beiden Sulfate (Schmp 203° und 264°) zu erwähnen sind Sie sind optisch inaktiv leicht löslich in Wasser und Alkohol und weisen eine selektive Absorption bei 247 mμ auf Die freie Vitaminbase ist noch nicht kristallisiert erhalten worden. Wie aus der Konstitutionsformel hervorgeht, ist der Schwefel im Molekül des B_1 Vitamins in einer Form (Thiazolring) gebunden die bisher noch nicht in der Natur aufgefunden worden ist. Durch vorsichtige Oxydation (z. B mit Ferricyanid) wird das farblose, nicht fluoreszierende Vitamin B_1 unter Abgabe zweier H Atome in einen gelben, intensiv blau fluoreszierenden Farbstoff das gut kristallisierende Thiochrom $C_{12}H_{14}N_4OS$ (Barger Bergel Todd)

übergeführt, das auch in der Hefe gefunden wurde (Kuhn und Mitarbeiter). Es hat die Konstitutionsformel II. Farbstoffe, die das Ringsystem des Thiochroms enthalten, werden Chinochrome genannt (Kinnersley, O'Brien, Peters); mindestens ein Vertreter dieser Farbstoffklasse, der allerdings chemisch noch nicht näher charakterisiert ist, besitzt ebenfalls Vitamin B_1-Wirksamkeit, während das Thiochrom selbst antineuritisch unwirksam ist. Andrerseits kann das Vitamin B_1 durch Hyposulfit zu einem farblosen Dihydroprodukt (Formel III) redu-





ziert werden (Lipmann). Auf dieser Eigenschaft des B_1-Vitamins, unter Bedingungen, die im Organismus gegeben sind, gleichzeitig oxydier- und reduzierbar zu sein, beruht wahrscheinlich zum großen Teil die physiologische Bedeutung dieses Vitamins, das somit ebenso wie die Vitamine B_2 und C den zellulären Redoxkatalysatoren zuzurechnen ist.

Vorkommen. Das B_1-Vitamin ist in der Pflanzenwelt weit verbreitet, vor allem in Getreidekeimlingen und Samen von Hülsenfrüchten, also an all jenen Stellen, wo für den sich entwickelnden Keim Nährmaterial angehäuft ist. Besonders reichlich und seit langem bekannt ist sein Vorkommen in Hefe und Reiskleie, wogegen der geschälte (polierte) Reis nahezu B_1-frei ist; hieraus erklärt sich das häufige Vorkommen von B_1-Avitaminosen bei den vorwiegend Reis essenden Völkern des Fernen Ostens. Im ausgemahlenen Weißbrot findet es sich kaum, wohl aber im Vollkorn-, Schwarz- und (weniger) im Graubrot. Die Fähigkeit zur Synthese des B_1-Vitamins ist in der Pflanzenwelt schon auf den frühesten Entwicklungsstufen (in Bakterien und Spaltpilzen) nachweisbar. Auch in tierischen Organen findet sich Vitamin B_1, besonders reichlich in Leber, Herzmuskel und Niere, weniger in Gehirn und Skelettmuskulatur, kaum in Blut, Milz und Lunge (Brodie, Macleod). Das Vitamin B_1 in

den Organen entstammt der Nahrung bei mangelhafter B_1 Zufuhr nimmt auch der B_1-Gehalt der Organe ab, verschwindet aber selbst bei Beriberi nicht ganz (Abderhalden Westenbrink), die Gewebe halten also die letzten unentbehrlichen Vitaminreste sehr zäh fest. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß B_1 frei, aber kohlehydratreich er nährte Ratten, wenn sie Zutritt zu ihren eignen Fäces haben, meist nicht an Beriberi erkranken („Refektion") Die Darmbakterien und hefen derart ernährter Ratten sind nämlich imstande B_1 zu syntheti sieren, welches so in die Fäces gelangt und durch Koprophagie von der Ratte wieder aufgenommen wird. Diese bakterielle B_1-Synthese findet im Coecum statt (Guerrant Dutcher Tomey), wird dieses ex stirpiert, so findet keine Refektion mehr statt. Beim Rind, das lange Zeit ohne Zufuhr von B_1 auskommen kann, sind die Bakterien des Panseninhaltes imstande, B_1 aufzubauen (Bechdel Schieblich) dieses dem Bakterienstoffwechsel entstammende B_1 Vitamin wird vom Magen aus direkt resorbiert und gelangt z. B in die Kuhmilch, deren B_1-Gehalt daher vom Futter weitgehend unabhängig ist. Dagegen vari iert der B_1-Gehalt der menschlichen Milch mit dem der Nahrung und sinkt auf Null ab, wenn die Kost B_1 frei ist (Sure, Fasold Peters) Eine bakterielle B_1-Synthese findet beim Menschen nur im Säuglings-alter und zwar ausschließlich bei Frauenmilchernährung statt diese bewirkt nämlich die Entwicklung einer speziell zum Aufbau des B_1 Stoffs befähigten Bakterienflora die durch das Vorherrschen des Bac. bifidus (einer Streptothrichee) gekennzeichnet ist, im Dickdarm des Kindes (Bessau)

Der Gehalt der wichtigsten Nahrungsmittel an B_1 Vitamin ist in fol gender Tabelle (nach Baker Wright z T nach Scheunert) zu sammengestellt. Beim haushaltüblichen Kochen geht das in den pflanz lichen Rohstoffen enthaltene B_1 Vitamin besonders bei Blattgemüsen und Kartoffeln, zu mehr als 50% ins Kochwasser (Hoff Tisdall) während beim Kochen von Schweine- und Rindfleisch nur 12—20% des ursprünglichen B_1-Gehaltes verlorengehen (Christensen Latzke Hopper)

Bestimmung Die Ermittlung des Vitamin B_1-Gehalts von Nahrungs-stoffen geschieht im allgemeinen auf biologischem, neuerdings auch auf chemischem (kolorimetrischem) Wege. Bei den biologischen Methoden dienen Wachstumsförderung Polyneuritis oder Bradykardieverhütung (bzw heilung) als Tests auf Vorhandensein von B_1 Alle diese Tests sind in kurativer und prophylaktischer Form anwendbar in der erstgenann ten Form liefern sie im allgemeinen genauere Werte Die am meisten geübte Methode ist der kurative Taubentest (Kinnersley Peters) Tauben die nach etwa 3—5wöchiger Fütterung mit poliertem Reis an

Vitamin B_1 Gehalt von Nahrungsmitteln in γ pro 100 g Frischgewicht.
(1 γ = 0,001 mg)

Nahrungsmittel	γ	Nahrungsmittel	γ
Rindfleisch roh	120	Büchsenschoten	240
Hammelfleisch roh	120	Kartoffeln roh	80*
Kalbfleisch gekocht	100	„ gekocht	< 60
Rindsleber gekocht	300	Radieschen	120
Hammelbraten	100	Rhabarber roh	0
Schafniere roh	375	Spinat roh	140
Huhn gebraten	80	Gelbe Rüben roh	80
Schweinefleisch roh, mager	1400	„ gekocht	Spur
Schweinebraten	640	Brunnenkresse roh	120
Gekochter Schinken	450	Äpfel	80
Schweinshirn roh	120	Bananen	100
Schweinsniere roh	670	Datteln	60*
Schellfisch roh	80	Getrocknete Feigen	200
Weißfisch	60*	Weintrauben ohne Schale	Spur
Heilbutt geröstet	120	Grape-fruits	80
Büchsensardinen	60*	Apfelsinen	80*
Garnelen gekocht	60	Birnen	60
		Pflaumen	80
Kuhmilch	45	Getrocknete Backpflaumen	180
Käse Gorgonzola	60	Rosinen	150
„ Cheddar	0	Mandarinen	80
„ Cheshire	60*	Tomaten	80
Eigelb gekocht	275	Mandeln	155*
Eiereiweiß gekocht	Spur	Kastanien	180
		Haselnüsse	400
Bohnen getrocknet	240*	Walnüsse	300
Rote Rübe gekocht	140	Kaffeebohnen gemahlen	275*
Wirsing roh	120—160	Kakaopulver	0
Rosenkohl roh	120		
Mohrrüben roh	120	Weizen (Vollkorn)	450—650
Sellerie roh	Spur	Weizenkeimlinge	1160—3750
Blumenkohl roh	220	Weizenkleie	260
„ gekocht	60	Hafermehl	650
Gurke	60	Reiskleie	1100—1500
Linsen roh	420	Roggenkeimlinge	1490
Kopfsalat	180	Gerstenkeimlinge	2750
Champignons roh	100	Maiskeimlinge	910
Zwiebeln roh	80	Brauereitrockenhefe	1200—4500

Weizenbrot			γ
Weizenbrot	94 % ausgemahlen	(Vollkornbrot)	220 †
	82 %	(Schwarzbrot)	170
	75 %	(Graubrot)	100
	60 %	(Weißbrot)	< 40

bedeutet: Wert unsicher (Fehlerbreite über 50 %). — Die Tabellenwerte sind errechnet auf Grund der Gleichung: 1 internat. Einheit = 2 γ krist. B_1-Hydrochlorid. — † Roggenbrot ist etwas ärmer an B_1-Vitamin als Weizenbrot. Bei einem Ausmahlungsgrad von weniger als 63 % ist es praktisch B_1-frei.

manifester Beriberi erkrankt sind, erhalten eine einmalige Injektion der zu prüfenden Substanz. Das Gewicht der Dosis, dividiert durch die Anzahl der Tage bis zum Wiederauftreten der Krämpfe, ergibt die „Tau bentagesdosis" Sie ist gleich 2 γ B_1 Hydrochlorid (Moll) Neuerdings hat sich ergeben, daß der zeitweilig für unspezifisch gehaltene „Herztest' bei der Ratte technisch einfacher ist und gleichmäßigere Resultate liefert (Birch Harris) Junge, B_1 frei ernährte Ratten entwickeln

nach etwa 2 Wochen das Krankheitsbild einer schweren Sinusbradykardie, die durch Zufütterung B_1 haltigen Materials umso länger beseitigt wird, je B_1 reicher die verabfolgte Substanz ist. Ihr B_1-Gehalt läßt sich dann durch Vergleich mit einem B_1-Standardpräparat berechnen. — Der Rattenwachstumstest nach Chick und Roscoe liegt der ursprünglichen Definition der internationalen B_1 Einheit zugrunde. Die Rattenwachstumseinheit ist diejenige B_1 Menge, die bei Ratten, welche infolge B_1 Mangels ihr Wachstum eingestellt haben, einen Gewichtsanstieg von etwa 12 g pro Woche hervorruft. Da der Wert dieser „Rattenwachstumseinheit" etwas schwankte, wurde die internationale Einheit später anders definiert. Als Standardpräparat wurde von der Internationalen Vitaminkonferenz ein Adsorbat eines Extraktes von 100 kg Reisschalen an 3 kg Fullererde festgesetzt. 10 mg dieses Adsorbats *enthalten eine internationale Einheit. Diese Einheit ist etwa* gleichwertig mit 2 γ B_1 Hydrochlorid, also ebenso groß wie die kurative Taubentagesdosis. Es gilt also nach den bisherigen Ergebnissen der biologischen Standardisierung die Relation 1 internationale Einheit = 1 Taubentagesdosis = 10 mg Fullererde-Adsorbat = 2 γ B_1 Hydrochlorid (Kinnersley Peters). Abweichende Angaben, in denen eine größere Menge B_1 Hydrochlorid als den beiden Einheiten äquivalent bezeichnet wird, sind wohl darauf zurückzuführen, daß der Kristallwassergehalt des lufttrocknen B_1 Hydrochlorid nicht berücksichtigt worden ist. Die in Amerika gelegentlich verwendete Sherman Chase (Rattenwachstums-)Einheit ist gleich einer halben internationalen Einheit (Waterman Ammerman). — Nachdem jetzt das B_1 Vitamin synthetisch leicht zugänglich ist, ist zu erwarten, daß in naher Zukunft das Fullererde-Adsorbat als Vitaminstandard durch das kristallisierte B_1 Vitamin ersetzt wird.

Zur kolorimetrischen Bestimmung des B_1 Vitamins sind folgende Farbreaktionen geeignet.

1. Der „Formaldehyd-azo-Test" von Kinnersley Peters. Er beruht darauf, daß das Vitamin mit Diazobenzolsulfosäure in karbonathaltiger Natronlauge von bestimmter Zusammensetzung nach Formaldehydzusatz eine spezifische rote Färbung liefert. Diese Reaktion eignet sich allerdings nur für reine Vitaminlösungen.

2. Der Thiochromtest von Jansen. In wäßriger Lösung wird B_1 durch Zusatz von *Kaliumferricyanid (unter Vermeidung eines zu* großen Überschusses) und Natronlauge zu blaufluoreszierendem Thiochrom oxydiert, das mittels Isobutylalkohol extrahiert und vermöge seiner Fluoreszenz im Extrakt lichtelektrisch bestimmt werden kann.

3. Die Reaktion von Prebluda und McCollum. *Sie beruht darauf,* daß Vitamin B_1 mit einem Reagens, das aus p-Aminoacetanilid oder

Methyl p-aminoacetophenon und salpetriger Säure hergestellt wird schon in kleinsten Mengen eine rote, kaum lösliche Verbindung liefert

Bedarf des Menschen. Der Bedarf des gesunden Menschen an B_1 Vitamin stellt — abweichend von dem an den übrigen Vitaminen — keine konstante Größe dar und kann daher nicht ohne weiteres und nur angenähert zahlenmäßig angegeben werden Der B_1 Bedarf ist nämlich erstens in komplizierter Weise abhängig von der Menge der aufgenommenen Nahrung insofern als er umso größer ist, je mehr Kohlehydrate zugeführt werden, und umso mehr abnimmt, je mehr Fette konsumiert werden. Bei der Verwertung der Kohlehydrate im Organismus wird B_1 verbraucht, und zwar geht der B_1 Verbrauch der umgesetzten Kohlehydratmenge parallel (Abderhalden Lecoq Amantea) dagegen wirken Fette Vitamin B_1 sparend (Evans Lepkovsky Guerrant Dutcher u a.) Dementsprechend wird der Eintritt der B_1 Avitaminose durch Kohlehydratzufuhr beschleunigt, durch Fettzufuhr verzögert. Vom Eiweißumsatz scheint der Vitamin B_1 Bedarf nicht abhängig zu sein (Prunty Roscoe) Die gegensätzliche Wirkung der Kohlehydrate und Fette auf den B_1 Verbrauch im Körper bedingt, daß beim Menschen eine feste zahlenmäßige Relation zwischen Kalorienzufuhr und B_1 Bedarf nicht besteht die Angabe, daß auf je 20 Nahrungs Kalorien etwa 1 Rattenwachstumseinheit B_1 benötigt wird ($\frac{1}{4}$ ng) ist daher mit Vorsicht zu bewerten und nur bei gewöhnlicher gemischter Kost in erster Annäherung verwendbar Ähnliches gilt für die Formel, die Cowgill zur Berechnung des menschlichen B_1 Bedarfs angegeben hat und die in vereinfachter Form lautet Tagesbedarf in $\gamma = 0\,00568 \times$ kg Körpergewicht $\times$ Zahl der Nahrungskalorien pro Tag Die so erhaltenen Zahlen geben bei gemischter Nahrung die Höhe der zuzuführenden B_1 Menge einigermaßen richtig an, berücksichtigen aber nicht die Sonderstellung der Kohlehydrate der Kost. Als Richtlinie für die Feststellung des B_1 Bedarfs kann der Satz gelten, daß der Anteil der B_1 freien Nahrungsmittel (Weißbrot Zucker gekochte Kartoffeln) nicht mehr als ein Drittel der täglichen Gesamtkost betragen darf, wenn die Gefahr einer B_1 Avitaminose vermieden werden soll (Müller)

Die exakte Bezifferung des täglichen B_1 Bedarfs wird außerdem dadurch erheblich erschwert daß dieser weitgehend von der Intensität der Stoffwechselvorgänge abhängt (Cowgill Palmieri) Wird der Gesamtstoffwechsel durch Schilddrüsen oder Thyroxinzufuhr erhöht, so steigt das Bedürfnis nach B_1 Vitamin daher entwickeln sich nach Thyroxinzufuhr bei an sich ausreichender B_1 Versorgung häufig Symptome eines B_1 Mangels und umgekehrt kann das klinische Bild einer Hyperthyreose durch reichliche B_1 Zufuhr günstig beeinflußt wer

den (Himwich Goldfarb Cowgill, Sure Smith) In ähnlicher Weise ist auch die Alkoholpolyneuritis als eine B_1 Mangelerscheinung bedingt durch die den Stoffumsatz und damit den Vitamin B_1 Verbrauch steigernden Wirkung des Alkohols, aufzufassen (Minot) So besteht auch eine direkte zahlenmäßige Beziehung zwischen der Größe der geleisteten körperlichen Arbeit und dem B_1 Bedarf (Cowgill)

Auch Steigerung der Außentemperatur erhöht den B_1 Bedarf (Kligler Geiger Müller) was in der Pathogenese der tropischen und der Säuglings-Beriberi eine Rolle spielt (Gruenfelder) und ebenso fieberhafte Erkrankungen (Cowgill, Widenbauer) Im Kindesalter, während der Gravidität und Laktation sowie im Frühjahr (erhöhte hormonale und Stoffwechseltätigkeit!) ist der B_1 Bedarf ebenfalls erhöht es kann also unter diesen Bedingungen leicht zur Entwicklung von Avitaminoseerscheinungen kommen Eine säugende Ratte muß, um gesunde Junge aufziehen zu können, 3—5mal mehr B_1 aufnehmen als sie zur Deckung ihres eigenen Bedarfs benötigt (Sure Evans Burr) Der B_1 Bedarf variiert weiter mit dem Körpergewicht (Cowgill hat dies in seiner oben angegebenen Formel berücksichtigt) er kann endlich (scheinbar) erhöht sein, wenn infolge von Magendarmaffektionen die Verwertung des zugeführten Vitamins eingeschränkt ist. Es sei noch erwähnt, daß es offenbar auch eine rassenmäßig bedingte Verschiedenheit des B_1 Bedarfs gibt. Bei genau gleicher B_1 freier Ernährung gleichem Alter und Gewicht erkranken weiße Tauben wesentlich schneller an Beriberi als dunkelgraue (jene nach 10—18 diese nach 20—30 Tagen v Kokas) — Große klinische Bedeutung hat der Umstand, daß die Spanne zwischen der eben zur Erhaltung der Gesundheit ausreichenden und der zum optimalen Gedeihen notwendigen Menge beim B_1 Vitamin besonders groß ist. Die junge Ratte benötigt, um wachsen zu können 3—5mal mehr B_1 Vitamin, als zur Aufrechterhaltung ihres Gewichts und normalen Befindens erforderlich ist (Cowgill) Williams hat sogar maximales Wachstum erst bei einer Dosis des B_1-Stoffes gesehen, die 100mal größer war als die, welche eben Polyneuritis verhütete. Ähnliches gilt auch für den Menschen Auch die Heilung von Mangelerscheinungen erfordert übernormal große B_1 Mengen, die oft nicht auf diätetischem Wege beizubringen sind in diesen Fällen — insbesondere bei gastrointestinalen Störungen — treten dann die parenteral applizierbaren B_1 Konzentrate in ihr Recht.

Aus alledem geht hervor daß sich allgemeingültige Angaben über den B_1 Bedarf des Menschen kaum machen lassen. Die Annahme daß der tägliche Mindestbedarf zwischen 250 und 750 γ liegt, dürfte den tatsächlichen Verhältnissen am nächsten kommen die Hygienesektion des Völkerbundes beziffert ihn auf 300 internationale Einheiten = 900 γ

(Burnet Aykroyd) Das Optimum der B_1 Versorgung liegt jedoch beim Menschen zweifellos viel höher, etwa zwischen 1 und 2 mg pro Tag Wichtig ist hierbei, daß zur Deckung des B_1 Bedarfs und zur Erzielung therapeutischer Wirkungen bei peroraler Darreichung eine 5—10mal größere Vitamin B_1 Menge notwendig ist als bei parenteraler Verabreichung da im Darm ein Teil des Vitamins zerstört bzw durch Adsorption unresorbierbar gemacht wird (Harris Leong)

Verhalten im Organismus. Das mit der Nahrung zugeführte B_1 Vitamin wird im Dünndarm resorbiert (Scheunert Schieblich) und in den Organen gespeichert, diese B_1 Reserven der Organe verschwinden auch nach lange fortgesetzter B_1 freier Ernährung nicht ganz. Verfüttertes B_1 Vitamin wird vor allem im Herzen und in der Leber in zweiter Linie in der Muskulatur angereichert der absoluten Vitaminmenge nach enthält die Muskulatur etwa 50% die Leber 30% des im Körper gespeicherten B_1 Vitamins (Leong) Das Vitamin wird in den Magensaft hinein sezerniert, in dem es sich normalerweise reichlich (Komarov) nicht aber bei perniziöser Anämie (Karczag) und bei Diabetes (Lajos Gerendás) findet Nach Castle bedarf das Vitamin ähnlich dem Perniziosafaktor zum Wirksamwerden der Kupplung an einen endogenen Bestandteil des Magensaftes Das im Organismus nicht verbrauchte Vitamin wird im Harn ausgeschieden. Zwischen Nahrungs- und Harn B_1 Gehalt besteht weitgehende Parallelität. Im Tagesurin des gesunden, normal ernährten Menschen finden sich etwa 20 Einheiten (40 γ) bei B_1 reicher Kost bis 35 Einheiten (70 γ) Vitamin B_1 (Harris Leong) Bei B_1-armer Ernährung und Beriberi nimmt der B_1-Gehalt des Harns stark ab und kann gleich Null werden. In diesem Falle werden einmalige große perorale Gaben von B_1 nicht im Harn eliminiert sondern zur Auffüllung der entleerten B_1 Depots im Organismus benutzt Aber selbst bei normalen Individuen mit ausreichender B_1 Versorgung erscheinen größere, per os gegebene B_1 Mengen nicht vollständig sondern nur zu 5—40% im Harn wieder (Roscoe Leong) der größere Teil des überschüssig zugeführten B_1-Stoffs wird im Intermediärstoffwechsel zerstört. Bei erhöhtem B_1 Bedarf z. B während der Laktation erscheint auch nach Zufuhr großer B_1 Mengen keine Spur von B_1 im Harn (Baglioni) Mit der Galle wird das B_1 Vitamin nicht ausgeschieden (Baglioni Giardini) mit dem Kot — auch nach peroraler Zufuhr großer B_1 Mengen — nur spurenweise (Leong) Der Organismus des Neugebornen enthält keine Vitamin B_1 Depots (Randoin Netter)

Ein Teil des mit der Nahrung aufgenommenen B_1 Vitamins wird nach Veresterung mit Phosphorsäure in den Geweben festgehalten. Durch die Veresterung gewinnt das Vitamin die Eigenschaften eines Ferments

und zwar ist das phosphorylierte Vitamin identisch mit der von Auhagen beschriebenen Co-Carboxylase (Lohmann Schuster), ein Beispiel für die engen genetischen Beziehungen zwischen Vitaminen und Fermenten Die Co-Carboxylase, die noch (wenn auch abgeschwächt) Vitamin B_1 Wirksamkeit besitzt, ist ein echtes „Vitazym im Sinne v Eulers

Physiologie. Das Vitamin B_1 besitzt zwar die ihm früher zugeschriebene unspezifisch oxydationssteigernde Wirkung nicht, übt aber einen sehr ausgesprochenen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel aus Besonders wichtig und für den krampfverhütenden Effekt des B_1-Stoffs maßgebend ist seine Beteiligung am Zuckerumsatz des Zentralnervensystems Gehirnbrei von B_1 avitaminotischen Tauben nimmt in Gegenwart von Milchsäure oder Glukose viel weniger Sauerstoff auf als solcher von gesunden Tieren atmet also viel schwächer, Zusatz von kristallisiertem B_1 stellt die Atmung in vollem Umfang wieder her (Gavrilescu Peters) B_1 ist also zur Abwicklung der normalen Zuckerverbrennung im Gehirn unentbehrlich, es läßt sich sogar auf Grund dieser Tatsache an Gehirnbrei von Beriberitauben quantitativ auswerten (Katatorulintest von Passmore Peters) Besonders groß scheint der Bedarf des Großhirns und der basalen Ganglien an B_1 zu sein. Auch der respiratorische Quotient ist im Beriberigehirn herabgesetzt und wird durch B_1 Zusatz wieder normalisiert. Die Herabsetzung der Gehirnatmung geht ihrem Ausmaß nach genau parallel den zerebralen Krankheitssymptomen deren Ursache also die Zuckerumsatzstörung im Gehirn ist Der Angriffspunkt der B_1 Wirkung im Gehirn ist nicht die Milchsäure da das Beriberigehirn diese Säure noch in normalem Umfang beseitigt (Meiklejohn) sondern deren Oxydationsprodukt die Brenztraubensäure, die normalerweise sofort weiter abgebaut wird, bei Beriberi sich aber zunächst nur im Gehirn, später auch im Blut anhäuft und dort leicht nachweisen läßt (Thompson Johnson) Die Hemmung des Brenztraubensäureabbaus bei B_1 Mangel beruht darauf daß die zu dem durch Decarboxylierung erfolgenden Abbau der α Ketosäuren vor allem der Brenztraubensäure, erforderliche Co-Carboxylase (Vitamin B_1-diphosphorsäure) bei unzureichender B_1 Zufuhr nicht in genügender Menge gebildet werden kann. Damit erklärt sich auch, daß nicht nur die Brenztraubensäure, sondern auch noch eine andre im Stoffwechsel entstehende normalerweise aber sofort wieder dem Abbau anheimfallende α Ketosäure die α Ketoglutarsäure, bei B_1 Avitaminose in beträchtlicher Menge in Blut und Harn nachweisbar ist Simola Platt Lu) Auch im Kot treten bei B_1 Mangel α Ketosäuren vermehrt auf (Sherman Elvehjem)

Etwas anders ist der Wirkungsmechanismus des B_1 Vitamins im

Herzmuskel in dessen Zuckerumsatz es ebenfalls spezifisch eingreift. Z w a a r d e m a k e r konnte zeigen, daß das kristallisierte B_1 die iso lierten Vorhöfe zum Schlagen anregt, also ein echtes „Automatin“ ist Das milchsäureoxydierende Ferment des Herzmuskels vermag die Milchsäure, die sich dort im Lauf des energieliefernden Zuckerabbaus bildet, nur dann weiterzuoxydieren, wenn zwei Hilfsfermente anwesend sind, einmal das Coenzym von B a n g a S z e n t G y ö r g y i, zweitens das Vitamin B_1 (B i r c h M a n n) Im Herzmuskel ist also die Zuckeroxy dation bei Beriberi nicht erst auf der Brenztraubensäure- sondern schon auf der Milchsäurestufe gehemmt, und es kommt daher schon im Früh stadium der B_1 Avitaminose zu einer Milchsäureanstauung im Herz muskel, deren direkte Folge wahrscheinlich die oben erwähnte Sinus bradykardie ist (B i r c h H a r r i s) Später ist auch im Blut und in andren Organen die Milchsäure vermehrt (C o l l a z o B a y o) Auch die Kohlehydratatmung des Nierengewebes ist von der Anwesenheit des B_1 Vitamins abhängig (T h o m p s o n) nicht aber die der anderen Organe in der Leber scheint B_1 in einer noch nicht ganz klaren Weise am Glykogen selbst anzugreifen (S u r e A b d e r h a l d e n) Die oft gefundene (V o g t M ö l l e r G e i g e r) allerdings von L e h m a n n nicht für spezifisch gehaltene Vermehrung des Methylglyoxals in Blut und Harn bei B_1 Avitaminose deutet darauf hin, daß B_1 nicht nur beim Abbau, sondern auch bei der Bildung der Milchsäure im Körper (Me thylglyoxal ist eine Milchvorstufe) mitwirkt

Am Zustandekommen der für B_1 Mangel charakteristischen Brady kardie scheint außer der Milchsäure noch die Adenylsäure beteiligt zu sein die bei unzureichender B_1 Zufuhr sich im Organismus anhäuft (B i r c h M a p s o n) Adenylsäureinjektionen verschlimmern die kar dialen Beriberisymptome, während B_1 Zufuhr die Adenylsäureausschei dung verstärkt. Auf Grund der Tatsache daß die Adenylsäure als Um esterungssubstrat eine wichtige Rolle im Zuckerstoffwechsel spielt (P a r n a s M e y e r h o f) ist anzunehmen, daß die Störungen des Kohlehydratumsatzes und des Adenylsäurehaushaltes auf einem ein heitlichen Mechanismus beruhen. Da auch bei der Gicht der Adenyl säuregehalt des Blutes vermehrt ist (K ü h n a u) und oft beriberi ähnliche (polyneuritische und kardiale) Symptome beobachtet werden, besteht der Verdacht, daß in der Ätiologie der Gicht ein B_1 Mangel die Rolle eines auslösenden Faktors spielt um so mehr als durch Harn säurefütterung bei reichlich mit B_1 versorgten Tauben Beriberi mit Gichtsymptomen erzeugt werden kann (L e c o q)

Das B_1 Vitamin beeinflußt weiter den W a s s e r h a u s h a l t des Kör pers ohne daß der Mechanismus dieser Wirkung genau bekannt wäre. Ihr Fehlen hat das Auftreten von Ödemen, Hypoproteinämie, serösen Er

güssen und Wasserimbibition des Herzmuskels bei B_1 Mangel zur Folge. Die Ödeme sind extrarenaler Natur, ihre Genese ist nicht klar da weder die Kapillardurchlässigkeit noch die Avidität der Gewebe für Kochsalz und Wasser beim Auftreten dieser Ödeme gesteigert ist.

Die oft beobachtete *Lipämie bei Beriberi ist im wesentlichen* bedingt durch eine Störung der normalen engen Wechselbeziehungen zwischen B_1 Vitamin und Nebennierenrinde. Diese hypertrophiert bei B_1 Mangel und starker Muskelarbeit, die den B_1 Verbrauch steigert, in beiden Fällen wird die Hypertrophie durch vermehrte B_1 Zufuhr verhindert oder beseitigt. Andrerseits können Injektionen von Nebennierenrindenhormon die Erscheinungen des B_1 Mangels erheblich bessern und ihren Eintritt verzögern (Schmitz, Lockwood Hartman)

Aus der Vielseitigkeit der Magendarmsymptome bei B_1 Mangel geht hervor, daß das Vitamin B_1 auch im Magendarmkanal eine Schutzfunktion ausübt. Der Umfang dieser Darmwirkung läßt sich noch nicht ganz übersehen erschwert wird ihr Studium dadurch, daß auch andre Faktoren der B-Gruppe am Magendarmtrakt angreifen. Fest steht bis her, daß B_1 zur Aufrechterhaltung des normalen Tonus der Magendarmmuskulatur (Sure, Cowgill) sowie für die normalen Resorptionsvorgänge, insbesondere die Fettresorption (Evans Lepkovsky) unentbehrlich ist. Bei B_1 Mangel kommt es zu einer starken Herabsetzung der Aktivität von Pankreaslipase und esterase, diese ist eine der Ursachen für die gleichzeitig zu beobachtende Störung der Fettresorption (Sure Kik Buchanan) Reichliche B_1 Zufuhr verstärkt die Fettresorption und bewirkt (dadurch?) eine vermehrte Fettablagerung in der Leber diese kann durch gleichzeitige Gaben von Cholin verhindert werden (McHenry) Das Cholin ist auch sonst ein Antagonist des B_1 Vitamins *es steigert z. B den Zucker und Ketonkörper* gehalt des Blutes (Raab Strauber) während der B_1-Stoff ihn senkt.

Pharmakologie. Das Vitamin B_1 ist beim Menschen auch in den größten therapeutisch in Betracht kommenden Dosen völlig ungiftig Die tödlichen Dosen betragen im Tierversuch bei intravenöser Beibringung je nach der Tierart 125—350 mg/kg bei subkutaner Applikation das 6fache, bei peroraler das 40fache hiervon Der Tod tritt unter den Erscheinungen einer zentralen Lähmung (Schock, Krämpfen Atemstillstand) ein. Da der therapeutische Index (Verhältnis der tödlichen zur therapeutisch wirksamen Mindestdosis) sehr groß ist (bei Mäusen 600 Ratten 5000 Hunden 67 000) und die Giftigkeit mit Körpergröße und aufsteigender Tierreihe rasch abnimmt muß die Anwendung des B_1 Stoffs beim Menschen als vollkommen gefahrlos bezeichnet werden (Molitor Sampson) Eine Kumulation tritt bei wiederholter Verabreichung nicht ein (Hecht Weese)

Symptome des B_1 Mangels. Die klinischen Manifestationen der B_1 Avitaminose können so vielseitig sie nach außen hin scheinen im wesentlichen auf zwei Ursachen zurückgeführt werden auf die vor allem am zentralen und peripheren Nervensystem und am Herzen sich auswirkenden Störungen des Kohlehydratstoffwechsels und die Schädigung des Wasserhaushalts Das klassische Symptomenbild der „Polyneuritis" das besonders eindrucksvoll bei Taube und Huhn aber auch bei höheren Säugern („Sternguckerkrankheit' des Löwen!) seltener bei der Ratte in Erscheinung tritt (Ataxie Opisthotonus Drehkrämpfe) hat sein histologisches Korrelat in Blutungen, Schwund der Nissl-Granula, Chromatolyse und Degeneration der Markscheiden daneben finden sich auch bei der Taube Blutungen und degenerative Veränderungen in den peripheren Nerven, Schädigungen, die dann beim Menschen gegen über den im Zentralnervensystem lokalisierten in den Vordergrund treten und die Eigenart des klinischen Bildes beherrschen. An diesen sind weiter Zeichen einer extrarenalen Störung des Wasserhaushalts beteiligt, die durch Übergreifen auf den Herzmuskel lebensbedrohend werden kann, ferner gastrointestinale Symptome (Magen Darmatonie, Stillstand der Peristaltik, Achylie, Entzündungen der Darmschleimhaut) und im Zusammenhang damit eine schon frühzeitig einsetzende Appetitlosigkeit auf diese Krankheitszeichen wird noch im klinischen Teil eingegangen werden. Dabei ist wichtig daß die Magendarmsymptome zum mindesten teilweise ebenfalls neurogen bedingt sind C Hill und McCarrison haben bei B_1 Mangel degenerative Schädigungen der Zellen des Auerbachschen Plexus festgestellt Die Untertemperaturen bei Beriberi beruhen wohl auf der Einschränkung der Kohlehydratverbrennung

Von größter praktischer Bedeutung ist der Umstand, daß B_1 Mangel während des Wachstums auch wenn er klinisch latent ist, zu einer Genschädigung führen kann, die erst in der zweiten Tochtergeneration in Erscheinung tritt die Nachkommen von Ratten, die in ihrer Jugend B_1-arm ernährt wurden, haben in der 1 Generation zu 1% in der 2 zu 22% eine kongenitale Pylorusobliteration (Müller)

Beziehungen zu anderen Vitaminen. Das Gesetz, daß alle Vitamine eine funktionelle Einheit bilden und keines von ihnen seine physiologische Wirkung unabhängig von den anderen entfaltet, erhellt besonders deutlich aus den engen Korrelationen die zwischen B_1 und den übrigen Vitaminen bestehen. Zum A Vitamin steht B_1 insofern in antagonistischen Beziehungen, als reichliche A Zufuhr die Symptome des B_1 Mangels verstärkt und umgekehrt B-Fütterung die A Hypervitaminose günstig beeinflußt (Yonechi Chevallier) Andrerseits sind aber sowohl A wie B_1 Gegenspieler des Thyroxins und des D Vitamins B_1

reiche Ernährung schwächt die Erscheinungen der D-Hypervitaminose ab (Harris Moore Jusatz) Sogar innerhalb der B-Gruppe besteht ein Gegensatz zwischen B_1 und B_2 große B_1-Gaben beschleunigen den Ausbruch der Pellagra und verstärken ihre Symptome (Kellog Eddy György)

Handelspräparate. Lösungen des reinen kristallisierten B_1 Vitamins werden in Deutschland in Form folgender Präparate in den Handel gebracht

1 Betabion (E. Merck, Darmstadt) Ampullen enthaltend 2 mg synthetisches B_1-Chlorhydrat in 1 ccm (Packungen zu 3 15 50 und 250 Stück) Tabletten zu 1 mg B_1-Chlorhydrat (20 Stück) „Betabion forte" Ampullen mit 10 mg B_1-Chlorhydrat in 1 ccm (Packungen zu 3, 15 und 50 Stück)

2 Betaxin (I.G Farben, Werk Elberfeld) Ampullen enthaltend 2 mg synthetisches B_1-Chlorhydrat in 1 ccm (Packungen zu 3 und 15 Stück) Betaxin Tabletten zu 1 mg B_1-Chlorhydrat (20 Stück) „Betaxin stark" Ampullen zu 10 mg B_1-Chlorhydrat in 1 ccm (Packungen zu 3 und 15 Stück)

3 Benerva (Hoffmann La Roche, Berlin) Ampullen enthaltend 500 I.E. (= 1 mg) natürliches B_1-Chlorhydrat in 1 ccm (Packung zu 3 Stück)

Auch in England (Glaxo Research Lab., London) und Amerika (Merck Inc Rahway N J) werden entsprechende Präparate hergestellt. — Die Anwendung dieser Präparate wird vor allem dann in Frage kommen wenn die Beseitigung akuter Mangel und Krankheitserscheinungen mit hohen B_1 Dosen, vor allem auf parenteralem Wege angestrebt wird. In allen übrigen Fällen, vor allem bei den unspezifischen Folgezuständen suboptimaler B_1 Zufuhr und für prophylaktische Zwecke wird man mit den meist aus Bierhefe dargestellten, per os zu verabreichenden Handelspräparaten auskommen, die neben B_1 auch die anderen Vitamine der B-Gruppe enthalten und so neben ausreichender B_1 Versorgung auch eine koordinierte Zufuhr aller B-Faktoren garantieren. Als solche sind zu erwähnen (angenäherter Gehalt an γ B_1 pro 100 g eingeklammert) Levurinose „Blaes" (etwa 5000) Cenovis Hefe (7000) Ovomaltine (600) Veguva (1000) Bemax (Vitamin Ltd., London W 6 2500) Dagegen sind die Hefepräparate Vitox Marmite und Vegex arm an Vitamin B_1 Die bei Hypovitaminose B_1 erforderliche tägliche Durchschnittsdosis läßt sich aus dem B_1 Gehalt der Präparate leicht berechnen sie beträgt z.B für Levurinose 15—30 g

B Klinischer Teil

Die B_1 Hypovitaminose als Ernährungsproblem

Noch vor wenigen Jahren glaubte man allgemein daß in nicht tropischen Ländern die B_1 Versorgung stets ausreichend sei und ein B_1-Mangel als Krankheitsursache nicht in Frage komme. v Tyszka in Deutschland und Alvarez und Cowgill in Nordamerika konnten auf Grund großen statistischen Materials nachweisen, daß die Ernährung der breiten Massen eine unter normalen Bedingungen hinreichende B_1 Zufuhr garantiert Aus dieser sicher richtigen Feststellung die Folgerung zu ziehen daß die Gefahr eines B_1 Mangels bei uns nicht bestehe, wäre aber verfehlt, denn der B_1 Bedarf kann — wie erwähnt — schon unter physiologischen Bedingungen (während der Wachstumsperiode, Gravidität, Laktation, bei Muskelarbeit und Kohlehydratkost) vor allem aber bei krankhaften Zuständen (Fieber, Magendarmleiden, Hyperthyreosen) auf ein Vielfaches der Norm ansteigen und wird dann durch eine an sich hinreichend B_1 enthaltende Diät nicht gedeckt Diese Gefahr liegt besonders bei den weißbrot- und zuckeressenden Kulturvölkern vor die im Verhältnis zu ihrem großen Kohlehydratkonsum im allgemeinen zu wenig B_1 aufnehmen (Müller) Beriberi entwickelt sich besonders leicht bei kohlehydratreicher Ernährung (Simpson) Damit hängt weiter zusammen, daß die B_1 Hypovitaminose auch in den sozial höherstehenden Bevölkerungsschichten eine beträchtliche, bisher unterschätzte Rolle spielt (viel mehr als der A und D Mangel) da die B_1-Zufuhr nicht parallel mit der Qualitätsverbesserung der Nahrung ansteigt. Es besteht aber in unseren Gegenden nicht nur die Gefahr eines gelegentlichen relativen B_1 Mangels vielmehr haben die Berechnungen von Schroeder und Wittmann ergeben, daß eine ganze Reihe krankenhausüblicher Diätformen so wenig B_1 enthalten, daß nicht einmal der Mindestbedarf auch nur annähernd gedeckt wird das gilt insbesondere für die Ulkus Nieren Diabetesdiäten, die azidotische Schaukelkost, die cholesterinfreie Gallen und Brei Obst Diät (siehe die Tabelle auf S 178) Fast noch bedenklicher ist die Feststellung Schroeders daß schon die gewöhnliche Krankenhauskost (am Münchner Krankenhaus links der Isar zu verschiedenen Jahreszeiten untersucht) in bezug auf ihren B_1-Gehalt stark unterwertig zu sein pflegt. Daraus geht hervor daß die B_1 Avitaminose auch in unseren Breiten eine nicht zu unterschätzende Gefahr darstellt deren Bedeutung vom Kliniker

Indikationsgebiete der Vitamin B_1 Darreichung

I. Die primäre nichttropische B_1 Avitaminose beim Menschen

Im Gegensatz zu den dem Arzt wohlbekannten Erscheinungsformen des A C- und D-Mangels sind die klinischen Symptome unzureichender B_1 Versorgung in den Ländern gemäßigter Zone nur wenig beachtet und studiert worden und vor allem dem deutschen Arzt nicht vertraut. Ihre Kenntnis ist aber für ihn in Anbetracht der Tatsache, daß bei uns die Voraussetzungen für den Eintritt eines B_1 Mangels oft gegeben sind, unentbehrlich sie wird den Arzt in die Lage versetzen, manche bisher unklaren Krankheitsbilder als Folgen unzulänglicher B_1 Zufuhr zu deuten und damit einer schnellen Heilung durch reichliche Versorgung mit B_1 Vitamin zuzuführen.

Im allgemeinen ist der in unseren Breiten zu klinischen Manifestationen führende B_1 Mangel sekundärer Natur d. h. bedingt durch verstärkten B_1 Bedarf im Gefolge anderer Erkrankungen oder durch Behinderung der B_1 Resorption bei Magendarmaffektionen Die primäre Form des B_1 Mangels ist in Europa und Nordamerika viel seltener Daß die Bedingungen *für ihre Entstehung trotz des im allgemeinen ausreichenden* B_1-Gehalts der europäischen und nordamerikanischen Kostformen doch gelegentlich gegeben sind, geht aus Beobachtungen wie denen von Lowry und Pearse hervor wonach in den Bergbaudistrikten von Südwales die Durchschnittsnahrung der Bevölkerung vor allem der Arbeitslosen und schlecht bezahlten Arbeiter, einen B_1-Gehalt aufweist, der weit unter dem Minimalbedarf liegt (vgl. auch Baker) Ein derartiger primärer B_1 Mangel kann unter extremen Bedingungen gelegentlich auch bei uns zu echter („ödematöser" *oder „trockner") Beriberi führen (Brauchle Staehelin)* schwerer erkennbar *aber vielleicht wichtiger und verbreiteter ist der Folge*zustand lange fortgesetzter B_1-armer Ernährung dessen klinische Äußerungen neuerdings Elsom beschrieben hat. Bei erwachsenen Patienten, die monatelang eine Kost genossen hatten, welche an allen Faktoren der B-Gruppe sehr arm war konnte durch aufeinanderfolgende Zulagen von B_1 später $B_1 + B_2$, schließlich von $B_1 + B_2$ + Hefe der Anteil der einzelnen B-Vitamine an dem zur Entwicklung gelangten Syndrom festgestellt werden. Auf die (12 Wochen fortgesetzte) B_1 Zulage hin verschwand eine Reihe von Symptomen die sich damit als Kennzeichen des reinen B_1 Mangels auswiesen allgemeine Muskelschwäche, *Schmerzen und Parästhesien in den Extremitäten,* Ekchymosen an Armen und Beinen, Hypoproteinämie und Ödeme, mit deren Ausschwemmung eine Gewichtsabnahme verbunden war ferner Untertemperaturen und Blutdrucksenkung die Temperatur stieg bei B_1 Zulage von 36° auf 37° der systolische Blutdruck von 95—100 auf 130—135 mm Hg der Plasmaeiweißgehalt von 4 4 auf 5.5% Nicht gebessert wurden die

Magendarmbeschwerden, die Reflexsteigerung, die Herabsetzung der Sensibilität und die Glossitis, diese Phänomene beruhen also nicht (oder nicht nur) auf B_1 Mangel (vgl dazu das unter B_2 und B_7 Gesagte) Auch Appetit und Körpergewicht nahmen erst bei Anwesenheit aller B-Faktoren in der Kost zu. Wichtig ist die Beobachtung, daß Fettzulage schon ohne B_1 Zufuhr die B_1 Mangel-Symptome besserte, und zwar nur solange als das Fett gegeben wurde, ein wichtiger Hinweis auf die Richtigkeit der Beobachtung daß Fett B_1 sparend wirkt. Die ersten Anzeichen einer chronischen B_1 Hypovitaminose bestehen in Obstipation, Astheme, Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Kopfschmerzen und Migräne, sind also recht unspezifischer Natur und nur daran als B_1 Mangel-Symptome zu erkennen, daß sie prompt auf Darreichung B_1 reicher Nahrungsmittel (Hefe, Weizenkeimlinge) verschwinden (Marks Clément) Gelegentlich findet sich neben diesen Symptomen auch eine leichte Glykosurie und eine Neigung zu Fettleibigkeit (bei fehlender Hyperglykämie) solche Fälle werden dann meist irrtümlich als „potentieller Diabetes" gedeutet (Vorhaus Williams Waterman)

Häufiger als durch absolute Unterernährung kann in unseren Breiten eine echte Beriberi durch einseitige Kohlenhydratnahrung hervorgerufen werden. Diese wirkt einmal durch Steigerung des B_1 Bedarfs beriberierzeugend, weiter aber auch dadurch, daß bei vorwiegender Kohlehydratkost die B_1 Träger in der Nahrung unzureichend vertreten sind. So beobachteten Stepp und Schroeder echte Beriberi bei einem Patienten, der ein Jahr lang nichts als Rohrzucker (täglich 1—3 Pfund) gegessen hatte, ferner Géronne bei einem anderen, der monatelang nur von Kartoffeln, die in der Kochkiste warm gehalten waren (täglich 2—3 kg) gelebt hatte im erstgenannten Falle konnte durch parenterale Zufuhr von kristallisiertem B_1-Stoff im zweiten durch gemischte B_1 reiche Kost eine schnelle Heilung herbeigeführt werden. Echte Beriberi ist auch mehrfach bei unbemittelten Einwohnern ungarischer Dörfer beobachtet worden, deren Nahrung ausschließlich aus Kartoffeln und Weißmehlprodukten bestand (Garamvölgyi)

Außer in dieser seltenen „reinen Form tritt bei uns die primäre B_1 Mangel Erkrankung auch noch gemeinsam mit Ausfallserscheinungen die auf unzureichender Zufuhr andrer lebenswichtiger Nahrungsbestandteile (vor allem von Eiweiß) beruhen, auf nämlich als das sog Hunger Kriegs oder Ernährungsödem ein bei uns glücklicherweise selten gewordenes Leiden mit besonderem Hervortreten der B_1 Mangel Symptome, vor allem solcher die auf einer Störung des Wasserhaushalts beruhen. Das Hungerödem ist wie das Beriberiödem mit Hypoproteinämie verbunden, oft ist es auch kombiniert mit schweren Schädigungen des zentralen und peripheren Nervensystems, ähnlich denen bei Beriberi, mit Spasmophilie (Czerny Keller) oder funikulärer Myelose (Schlesinger)—Zustände, für die wir heute einen B_1 Mangel mitverant

wortlich machen — oder endlich mit Beriberi selbst (Bürger) all d
deutet auf die Verursachung des Hungerödems durch ein B_1 Defizit hin.
kann auch sekundär auftreten (s u.) B_1 reiche Ernährung vor allem ab
Injektion von kristallisiertem B_1 Vitamin (Williams Waterma
Keresztesy) bringt das Hungerödem rasch zum Verschwinden. Verwand
Zustände spielen in der Pädiatrie eine Rolle, worauf später eingegangen wi

II. Andere Erscheinungsformen des B_1-Mangels

Sekundäre und symptomatische B_1 Avitaminose

1. In der Neurologie. Die bei uns viel häufigeren sehr verschiedenar
gen Äußerungen eines sekundären oder symptomatischen B_1 Mangels si
am leichtesten zu erkennen und richtig zu deuten wenn sich Sympton
entwickeln, die denen der echten Beriberi ähnlich sind, also Störung
des zentralen und peripheren Nervensystems beide Arten kommen vo
So hat sich gezeigt daß Polyneuritiden scheinbar sehr verschieden
Ätiologie sich auf dem gemeinsamen Boden des B_1 Mangels entwicke
und durch reichliche B_1 Zufuhr geheilt werden können. Bei der Alk
holpolyneuritis ist die bei Alkoholikern so häufige Störung der Mage
darmfunktion und die meist zu geringe Nahrungsaufnahme der auslösen
Faktor (Cowgill Shattuck Strauß) neben dem eine den Stoffwechs
und damit den B_1 Bedarf steigernde Wirkung des Alkohols als ursächlich
Moment mitbeteiligt sein kann (Minot) Auch das oben als besonde
B_1 Avitaminoseform genannte Ernährungsödem wird bisweilen im Gefol
eines chronischen Alkoholismus beobachtet (Keefer) Die Behandlung d
Polyneuritis alcoholica mit Hefe oder noch besser mit parenteralen Gaben v
B_1 Vitamin ist fast stets, auch bei Fortsetzung des Alkoholkonsums, von E
folg begleitet und heute die Therapie der Wahl (Strauß Jolliffe Col
bert Russell Sciclounoff Broccard Neumann) Die Alkoho
polyneuritis ist stets mit Subazidität oder Achylie verbunden die Mage
symptome (Gastritis alcoholica) gehen der Polyneuritisentwicklung oft u
Monate voraus (Villaret und Mitarbeiter) Daraus ergibt sich, daß d
Alkoholpolyneuritis eigentlich im wesentlichen nur eine Sonderform der so
gastrogenen Polyneuritis ist, einer Gruppe neuritischer Erkra
kungen, die sich im Anschluß an Störungen der Magendarmtätigkeit en
wickeln. Auf die große Häufigkeit eines gleichzeitigen Vorkommen vo
Magendarmleiden und Neuritiden haben schon 1787 Lettsom und 183
J Jackson hingewiesen. Perkins fand an einem großen Polyneuriti
material in 94% der Fälle Störungen der Magensaftsekretion. Das Entstehe
der Polyneuritis in diesen Fällen ist so zu deuten, daß die auf dem Bode
einer chronischen Gastritis sich entwickelnde Achlorhydrie oder Achylie d
Resorption des B_1 Vitamins (oder nach Castle und Reimann sein

Aktivierung durch das normalerweise vom Magen produzierte, aber bei Achylie fehlende „Neuropoietin“) verhindert und so zu einer sekundären B_1 Avitaminose führt (Douthwaite) Solche Polyneuritiden können in leichter Form (mit Reflexverlust, Parästhesien, Ataxie als einzigen Symptomen), bisweilen aber auch tödlich verlaufen die Beteiligung des Magens äußert sich in Appetitlosigkeit, Aufstoßen, Völlegefühl (Da genau die gleichen Symptome auch als Folge eines B_1 Mangels beobachtet werden, kann sich in diesen Fällen leicht ein Circulus vitiosus ausbilden [s. unten, Abschnitt 2] der zu sehr schweren Erscheinungen führen kann und durch perorale Vitamingaben nicht zu beheben ist.) Die Therapie kann in einer Restitution der sekretorischen Leistungen des Magens durch Schleimhautpräparate, besser aber in parenteraler Verabreichung von B_1 Vitamin bestehen (Vorhaus Williams Waterman) Primangeli konnte mit B_1 Injektionen eine Polyneuritis bei Jejunum Kolonfistel nach Gastroenterostomie heilen. In naher Beziehung zur gastrogenen Polyneuritis steht die sog Stoffwechselpolyneuritis mit Fettsucht und Obstipation, die ebenfalls auf parenterale Gaben von B_1-Stoff ausgezeichnet anspricht (Vorhaus Williams Waterman) Ihr verwandt ist die diabetische Polyneuritis die offenbar durch eine gleichzeitige Störung der Kohlehydrat und B_1 Verwertung bedingt ist auch sie wird, selbst in Form der Pseudotabes diabetica, durch Hefe- oder B_1 Zufuhr geheilt (Wohl Minot, Sciclounoff Broccard, Kühnau Schroeder Wolff Koch) wobei vielfach gleichzeitig auch die diabetische Stoffwechselstörung günstig beeinflußt wird. — Das Entstehen der Schwangerschaftspolyneuritis findet seine Erklärung in dem enorm erhöhten B_1 Bedarf des graviden Organismus (Plaß Mengert) der insbesondere unter ungünstigen Lebensbedingungen (unzureichende, meist kohlehydratreiche und gemüsearme Kost der ärmeren Bevölkerung!) oder bei Hinzutreten sekundärer bedarfsteigernder Faktoren (viel Hausarbeit und wenig Schlaf infolge wirtschaftlicher Notlage, erschöpfende Krankheiten unmittelbar vor Graviditätsbeginn oder in der 2 Graviditätshälfte) sehr leicht zu manifesten B_1 Mangelsymptomen führt (Stähler) Sie äußern sich in echter „trockner“ oder „ödematöser“ Beriberi oder in weniger schwerer Form als Polyneuritis (Parästhesien, Taubheitsgefühl, Schmerzen im Bereich der Extremitäten und Kopfnerven) Ödemen (selbst in Form des Hungerödems, Weech) Ohnmachten, Labilität des Kreislaufs, Herzklopfen. Alle diese Symptome gehen auf perorale oder parenterale Behandlung mit reinem B_1 Vitamin schnell und vollständig zurück (Wechsler Fouts Gustavson Zerfas Theobald Widenbauer Stähler) — In analoger Weise kommt die Polyneuritis nach Malaria und anderen fieberhaften Erkrankungen durch Steigerung des Stoffwechsels und des B_1 Verbrauchs im Fieber zustande. In Java, China, vor allem in Ägypten und Brasilien entwickelt sich die Beriberi sehr häufig im Anschluß

an eine Malaria (Cowgill), deren grundumsatzsteigernde Wirkung Du Bois erkannt hat. In Mitteleuropa tritt die postinfektiöse Form der Polyneuritis in erster Linie nach schweren Grippeerkrankungen (wobei Übergänge zu den „rheumatischen" Neuritiden und Neuralgien nach Erkältungen bestehen, vgl. Johannes Kindt) und vor allem nach Diphtherie auf. Bei den postdiphtherischen Affektionen des Nervensystems, die sowohl in Form der Gaumensegel- wie der Zwerchfell- und Extremitätenlähmungen (Tetraplegien) oft überraschend gut auf parenterale B_1-Zufuhr reagieren (Neumann, Sciclounoff, Broccard, Bennholdt-Thomsen), superponiert sich eine nervenschädigende Wirkung des Toxins auf die durch den erhöhten Vitamin-B_1-Verbrauch gesetzte Erkrankungsbereitschaft des nervösen Gewebes. — Ebenso sind die toxischen (durch Nikotin, Sublimat, Thallium, Blei erzeugten) Polyneuritiden Symptome eines relativen B_1-Mangels, dadurch erzeugt, daß das Gift die B_1-Verwertung im Körper hindert (Kühnau); sie werden alle durch B_1-Zufuhr günstig beeinflußt (Nikotinneuritis: Ruschke, Sublimatneuritis: Fellinger, Thallium- und Bleineuritis: Heiman). Auch bei Polyneuritiden unbekannter Ätiologie ist die parenterale Behandlung mit B_1-Vitamin in allen Fällen, wo sie angewandt wurde, erfolgreich gewesen (Leak, Vorhaus, Williams, Waterman, Schwochow).

Als besondere Form einer durch B_1-Mangel hervorgerufenen neuritischen Erkrankung ist die Neuritis n. optici, insbesondere die retrobulbäre Optikusneuritis anzusehen, die sich in zentralen Skotomen, Gesichtsfeldeinengungen, Verminderung der Sehschärfe äußert und deren Endzustand eine mehr oder minder vollständige Sehnervenatrophie ist. Ein häufiges Symptom der Vogelberiberi ist Degeneration der Chiasmafasern (Barletta). Menschliche Beriberi wird vielfach von Retrobulbärneuritis begleitet (Kono, Komoto, Kagoshima, Yamamoto, Elliott). Brain beobachtete retrobulbäre Neuritis und partielle Optikusatrophie als isolierte Folgezustände B_1-armer Ernährung bei Graviden; retrobulbäre Neuritis (mit und ohne Beriberi) wurde von Shastid, Soga und Kagawa, tabische Optikusneuritis von Böhm erfolgreich mit B_1-Zufuhr behandelt. Auch toxische Amblyopien werden durch B_1-Zufuhr (in Gestalt von Hefe) günstig beeinflußt, jedoch nur solange keine Optikusatrophie eingetreten ist (Yudkin). Therapeutisch wichtig ist, daß am Zustandekommen der Optikusneuritis häufig (oder immer?) auch ein Mangel an B_2-Komplex in der Kost beteiligt ist (s. bei Vitamin B_2).

Als eine besonders wichtige Folgeerscheinung chronischen B_1-Mangels ist die funikuläre Myelose anzusehen (Minot, Castle, Morawitz). Sie findet sich oft bei Beriberi und kann beim Hund experimentell durch B_1-freie Ernährung erzeugt werden (Gildea, Kattwinkel, Castle). Als Begleiterscheinung der perniziösen Anämie, Pellagra, Sprue, des chronischen Alkoholismus (Nonne), als Folge von Ösophagus-

stenosen (Nagl) und mancher Achylieformen ist sie jedoch nicht ein Teil symptom dieser Erkrankungen, sondern sekundär bedingt durch die gleichzeitig vorhandenen Ernährungsstörungen und die darauf beruhende mangelhafte B_1 Resorption (Rhoads) Dafür spricht auch, daß die im allgemeinen bei den genannten Erkrankungen, speziell der Perniziosa, wirksame Lebertherapie versagt, wenn sie mit den handelsüblichen B_1 freien Präparaten durchgeführt wird während die B_1 reiche Frischleber oft auch die Strangsymptome bessert (Meulengracht) Die funikuläre Spinalerkrankung sowohl die idiopathische wie die bei Perniziosa, wird daher durch Darreichung von Bierhefe oder Levurinose oder durch Injektion von B_1 Präparaten wesentlich gebessert, oft sogar geheilt, vorausgesetzt, daß noch keine irreparablen Zerstörungen an den Hintersträngen vorliegen (Illing Thaddea Neumann Lasch Bergel, Bussell, Nagl) Der Heilerfolg ist besonders eindrucksvoll in den Fällen, in denen vorherige Campolonmedikation nur die Anämie, aber nicht die Strangsymptome beseitigt hatte. Inkontinenz, Ataxie, Parästhesien, spastische Symptome verschwinden. Nach Castle bedarf B_1 um auf die spinalen Erscheinungen wirken zu können, ebenso wie der Perniziosafaktor der Kopplung an ein endogenes Prinzip, damit hängt vielleicht zusammen, daß Duodenalsaft gesunder Individuen der also sowohl das endogene Prinzip wie B_1 Vitamin enthält, auch schwere Strangsymptome bei Perniziosa zum Verschwinden bringt (W Kühnau)

Die Ähnlichkeit der Symptome der kindlichen Beriberi und der Chorea minor (choreatische Bewegungen, Zirkulationsstörungen, Magendarmsymptome) und die Tatsache, daß die Chorea fast nur nach Infektionskrankheiten, im Wachstumsalter und bei Graviden, also in Zeiten erhöhten Vitaminbedarfs auftritt, läßt es möglich erscheinen, daß auch die Chorea eine B_1 Mangel Erkrankung ist. Nach Widenbauer und Sauer bewirkt in der Tat Darreichung von Levurinose bei kindlicher Chorea minor und paralytica stets Heilung In eignen Versuchen konnte dagegen eine Heilwirkung von B_1 Injektionen in Choreafällen, selbst bei hoher Dosierung nicht beobachtet werden, so daß anzunehmen ist, daß bei dem Heileffekt der Levurinose noch andre Vitamine der B-Gruppe eine Rolle spielen.

Neuere Untersuchungen haben sehr wahrscheinlich gemacht, daß das Korsakowsche Syndrom das man früher fast nur als Folge des chronischen Alkoholismus kannte, ein cerebrales B_1 Mangel-Symptom darstellt. Darauf deutet nicht nur das stets gemeinsame Vorkommen von Korsakowpsychosen mit Alkoholpolyneuritis hin, sondern auch die Tatsache, daß das Korsakowsyndrom nicht selten und unter verschiedensten Bedingungen (meist gleichzeitig mit Polyneuritis) beobachtet wird, sobald durch vermehrten Verbrauch oder verminderte Verwertung des B_1-Stoffs im Körper ein B_1 Defizit entsteht, z. B. in der Gravidität (Weil Hallé und Layain Dupouy und Courtois Ely) bei schwerer chronischer Gastroenteritis mit Diar

rhöen (Minski), bei Diabetes (Minski), häufig auch in Kombination mit echter Beriberi. Schon 1931 haben Carmichael und Stern den Korsakow als Avitaminose, allerdings als pellagraverwandt, aufgefaßt. Alle von Perkins *beobachteten Korsakowpatienten litten gleichzeitig* an Verdauungsstörungen und B_1-Mangelsymptomen. Sciclounoff und Broccard konnten in einem Fall von Korsakow bei Alkoholneuritis mit B_1-Injektionen völlige Heilung erzielen; in andren Fällen wurde die Psychose durch die B_1-Therapie nicht beeinflußt, offenbar infolge bereits irreversibel gewordener Gehirnveränderungen.

Von dem Gedanken ausgehend, daß die reinen Vitamine über ihre Funktion als akzessorische Nährstoffe hinaus auch echte Heilwirkungen bei Erkrankungen entfalten können, die nicht durch einen Vitaminmangel bedingt sind, und auf Grund der Tatsache, daß das B_1-Vitamin ein spezifisch neurotroper *Diätfaktor* ist, hat man neuerdings untersucht, inwieweit die B_1-Therapie auch bei anderen Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems, in deren Genese der B_1-Mangel keine Rolle spielt, erfolgreich ist. Dies ist tatsächlich in hervorragendem Maße bei den verschiedensten *Neuralgieformen* der Fall (Einzelheiten s. u.); selbst schwerste Trigeminusneuralgien und Ischiasfälle reagieren bei hinreichend hoher Dosierung oft überraschend gut auf B_1-Injektionen. Dasselbe gilt für Facialisparesen (v. Hofer, Sciclounoff, Broccard, Schwochow), insbesondere rheumatischer Genese, für lanzinierende Schmerzen bei Tabes (Neumann), für die durch multiple Neurinome hervorgerufenen spastischen Symptome (Böhm); ja sogar *Lähmungen* nach Apoplexien (Fetscher) und spatische Paraplegien bei kongenitaler Lues (Sciclounoff, Broccard) bilden sich auf B_1-Injektionen zurück. Gute Erfolge hat die B_1-Therapie ferner zu verzeichnen bei luetischer Polyradikulitis (Kühnau, Schroeder, Wolff), bei Radikulomyelitis (Sciclounoff, *Broccard*) *und den mit Herpes zoster* verbundenen Schmerzzuständen (Kühnau, Schroeder, Wolff), wogegen bei amyotrophischer Lateralsklerose die therapeutischen Erfahrungen mit B_1-Vitamin widersprechend (Neumann, Sciclounoff, Broccard), bei Poliomyelitis anterior acuta und multipler Sklerose bisher negativ sind (Sciclounoff, *Broccard*, Böhm); nur in einem Fall von Neumann war ein Rückgang der Spasmen nach 12 Injektionen zu beobachten).

Einzelheiten der Behandlungsweise neurologischer Erkrankungen mit B_1-Vitamin auf Grund der vorliegenden Beobachtungen gehen aus folgender Zusammenstellung hervor:

1. **Alkoholpolyneuritis.** 65 Injektionen von 1 mg: Heilung (Neumann). Jolliffe, Colbert sah Heilung nach einer Serie intravenöser Injektionen (1—4 mg) in mehreren Fällen. Sciclounoff, Broccard: 4 *Fälle*, davon *1 mit Pseudotabes* und 2 mit Korsakowsyndrom; nach 11—26 Injektionen von 1 mg oder peroralen

Gaben von 6 mg täglich (17 Tage lang) Besserung des Gehvermögens, Wiederkehr der Reflexe. Korsakowsyndrom nach 11—16 Injektionen von 1 mg + 4 mg täglich per os in einem Fall beseitigt, in einem anderen etwas gebessert. Behandlungsdauer im Durchschnitt 20 Tage In 2 Fällen kein Erfolg Russell Heilung nach mehreren täglichen Injektionen von 1—2 mg

2. **Gastrogene Polyneuritis und Stoffwechselpolyneuritis.** 10 mg täglich per os, 4 Wochen lang in 50 von 55 Fällen Heilung oder Besserung (Vorhaus Williams Waterman)

3 **Diabetische Polyneuritis.** 5 Fälle, 12—18 Injektionen von 1 mg: Verschwinden der Schmerzen, Wiederkehr der Reflexe, Besserung des Gehvermögens. In einem weiteren Fall Versagen der Injektionsbehandlung aber guter Erfolg peroraler Behandlung (4 mg pro Tag 4 Wochen lang)! Gleichzeitig Verbesserung der Toleranz und Insulineinsparung (Scielounoff Broccard) 1 Fall nicht gebessert (Scielounoff Broccard) 1 Fall, Heilung nach mehreren Injektionen von 5—10 mg intravenös, ohne Einfluß auf die Stoffwechsellage (Kühnau Schroeder Wolff) 1 Fall von Pseudotabes diabetica wesentliche Besserung nach 30 Injektionen von 1 mg (Koch)

4 **Graviditätspolyneuritis.** 15—30 g Hefe mehrere Wochen lang per os, Besserung bis Heilung (Plaß Mengert) 6—10 Levurinetten täglich 1—2 Wochen lang, dazu 4—5mal 1 mg intramuskulär gleichzeitig Kostverbesserung und Lebertran Heilung (Stähler) Theobald in 5 Fällen Heilung nach peroralen Gaben eines B_1 Konzentrats (etwa 3—5 mg täglich, 3 Wochen lang) Vorhaus Williams Waterman in 3 Fällen Heilung nach 10 mg peroral, 4 Wochen lang

5 **Postinfektiöse Polyneuritiden.**

a) nach Grippe. Ulnarisneuritis, Heilung nach 13 Injektionen von 1 mg (Ruschke) Polyneuritis, Normalisierung des Gehvermögens und der Sensibilität nach 15 Injektionen von 1 mg (jeden 2. Tag Schwochow) — 20 Fälle von postinfektiöser Polyneuritis 4 Wochen lang 10 mg täglich per os, Heilung in 10 Besserung in 9 Fällen.

b) nach Diphtherie. Zwerchfellähmungen beim Kind, strychninrefraktär nach je 9 Injektionen von 1 mg intravenös und intramuskulär Heilung, 5 Fälle (Bennholdt Thomsen) Lähmungen, nach 20 täglichen Injektionen von 1 mg wesentliche Besserung in 2 Fällen (Neumann) Tetraplegien, Heilung in einem Fall nach 15 täglichen Injektionen von 2—3 mg, in einem anderen nach 5 Injektionen von 2 mg Hohe Einzeldosen! (Scielounoff Broccard)

6. **Toxische Polyneuritiden.**

a) nach Nikotin Heilung nach 3 Injektionen von 1 mg (Ruschke);

b) nach Sublimat. Besserung der Beinneuritis nach mehreren Injektionen von 5 mg (Fellinger);

c) nach Thallium. Besserung der Schwerhörigkeit und der Beinparesen nach einer Serie täglicher Injektionen von 1—2 mg (Heiman) Analoge Behandlung empfiehlt Heiman bei Blei und Arsenneuritis.

7 **Traumatische Neuritiden.**

a) Neuritis femoralis der Bergleute Heilung nach 6—8 Injektionen von 1 mg (Hesse). 3 Fälle

b) Neuritis ulnaris der Musiker In 3 Fällen Heilung nach 3—15 Injektionen von 1 mg (Fetscher)

c) Neuritis durch Starkstromverletzung Heilung nach 6 Injektionen von 1 mg (Schwochow)

d) Neuritis infolge mechanischer Überbeanspruchung Nach 10 Injektionen von 1 mg Heilung (Schwochow)

e) *Neuritis nach Geburtstrauma (Wochenbettneuritis)* Wesentliche Besserung nach 8 Injektionen von 1 mg (Gaehtgens) Heilung nach 30 Injektionen von 1 mg jeden 2 Tag (Schwochow)

8 **Optikusneuritis.** In 6 Fällen von tabischer Optikusneuritis während Malariakur täglich 1 mg intramuskulär Zweimal Besserung des Visus und Rückgang der Papillenschwellung, viermal wenigstens keine Zunahme der Beschwerden während des Fiebers (Böhm)

9 **Funikuläre Myelose,** leberrefraktär Auf 20—30 g Hefe oder Levurinose täglich, mehrere Wochen lang, Besserung (Wiederkehr der Reflexe, Beseitigung der spastisch ataktischen Symptome, Wiederherstellung des Gehvermögens) bis Heilung (Illing Schauf) Nach 30 Injektionen von 1—2 mg Heilung (Lasch Russell) Nach 10 Injektionen von 5 mg Wiederkehr der Sensibilität und der völlig verlorenen Gehfähigkeit (Bergel) *Myelose bei Ösophagusstenose infolge Ca* Besserung nach ca. 10 Injektionen von 1 mg (Nagl) Myelose ohne Perniziosa, 3 Fälle, nach 8 bis 28 Injektionen von 1 mg Rückkehr der Gehfähigkeit, Beseitigung der Spasmen und Parästhesien (Neumann Böhm) Bremer empfiehlt hohe Einzeldosen (täglich 5 mg)

10 **Chorea.** Besserung bzw Heilung nach Levurinose, 15—30 g täglich.

11 **Neuralgien.**

a) Ischias. Heilung nach 6—10 Injektionen von 1 mg (7 Fälle; Ruschke Fetscher Hofer v Lobenstein Schwochow) v Hofer gab in einem Fall die Injektionen mit gutem Erfolg intraneural. Kühnau Schroeder Wolff empfehlen hohe Dosen (schnelle Heilung bzw Besserung nach 2—5 Injektionen von 10 mg, jeden 2. Tag)

b) Trigeminusneuralgie. *3 Fälle:* Heilung oder Besserung nach 7—20 Injektionen von 1 mg (Böhm) Heilung nach ca. 10 Injektionen von 1 mg, davon 2 bis 3 intravenös, 1 Fall (Hofer v Lobenstein) Ähnlich Seiclounoff Broccard. Kühnau Schroeder Wolff: Schmerzfreiheit schon nach 2mal 10 mg subkutan 1 Fall. Große Dosen, evtl. über längere Zeit, sind nötig

c) Brachialis und Radialisneuralgien. Heilung nach 6—10 (Hofer v Lobenstein) 15 (Fetscher) 20—30 (Böhm Schwochow) Injektionen von 1 mg, je nach Schwere

d) Wurzelneuralgien bei Spondylosis deformans. Besserung nach ca. 20 Injektionen von 1 mg (Böhm)

e) Interkostal und Okzipitalneuralgien. Heilung nach 6—12 Injektionen von 1 mg (5 Fälle; Ruschke Hofer v Lobenstein)

12. **Fazialisparesen.** 4 Fälle Heilung bzw wesentliche Besserung (Beseitigung der Geschmacksstörungen, des Lagophthalmus, der Schmerzen) nach 6—20 Injektionen von 1 mg (Hofer v Lobenstein Schwochow Seiclounoff Broccard)

13. **Tabes.** Besserung der lanzinierenden Schmerzen nach ca 5 Injektionen von 1 mg (5 Fälle; Neumann)

14. **Spastische Paraplegien.** Bei kongenitaler Lues Heilung nach einer Serie von Injektionen zu 1 mg (Seiclounoff Broccard) Fall unklarer Ursache (Landrysche Paralyse): Wesentliche Besserung nach etwa 20 Injektionen zu 1 mg (Böhm)

15 **Multiple Neurinome.** Rückgang der Schmerzen und der spastischen Symptome nach 26 Injektionen zu 1 mg (Böhm)

16. Polyradiculitis ischica. Fast völlige Schmerzfreiheit nach 3 intravenösen Injektionen von 10 mg (täglich 1 Injektion) Besserung hält jedoch nur an, solange die Spritzen täglich gegeben werden (Kühnau Schroeder Wolff)

17 Herpes zoster Verschwinden der Schmerzen nach 2 Injektionen (subkutan) von 5 mg (2 Fälle; Kühnau Schroeder Wolff)

2 **In der inneren Medizin.** Schon seit 1920 (Karr Cowgill) ist bekannt, daß der Verlust des Appetits beim Tier das erste Symptom einer beginnenden B_1 Avitaminose darstellt. Die in deren weiterem Verlauf eintretende Gewichtsabnahme und Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels ist nichts als eine Folge der Inanition, die durch den Verlust des natürlichen Hungergefühls bedingt ist. Auch beim Menschen kann lang dauernde Appetitlosigkeit für die andere Ursachen nicht festzustellen sind, durch Vitamin B_1 Mangel hervorgerufen sein (Kruse McCollum) Das zu wissen ist um so wichtiger als auf dieser Basis sich leicht ein Circulus vitiosus entwickeln kann der Appetitmangel führt vielfach zu chronischer B_1 Unterzufuhr auch bei ausreichendem B_1 Angebot und ist dann nur der Vorbote schwererer Mangelsymptome Insbesondere bei Geisteskranken (Insassen geschlossener Anstalten auch die Beriberi ist im Orient bei Geisteskranken, deren Nahrungsaufnahmeinstinkt sehr oft abgeschwächt ist, besonders verbreitet) und bei Rekonvaleszenten, die monatelang B_1 arme Krankenhauskost genießen muß als Ursache anhaltender Appetitlosigkeit B_1 Mangel in Betracht gezogen werden. In mehreren Fällen hartnäckiger Appetitlosigkeit (eigene Beobachtungen an Rheumatikern) hat nach Versagen aller anderen Mittel eine 1—2malige Injektion von kristallisiertem B_1 (10 mg) zu einer sofortigen erheblichen Besserung des Appetits und damit des Allgemeinbefindens geführt. Andererseits ist die Beobachtung wichtig daß zur Aufrechterhaltung des normalen Appetits auch die Zufuhr der anderen B-Vitamine notwendig ist (Elsom)

Der Verlust des Appetits bei B_1 Mangel hat seinen Grund wahrscheinlich darin, daß bei unzureichender B_1 Zufuhr die normale Magensaftproduktion abnimmt oder aufhört (Cowgill Gilman Webster Armour) Bei der kindlichen Beriberi ist das Sistieren der Magensaftsekretion ein sehr häufiges Symptom (Ohta) Die Aziditätsverhältnisse des menschlichen Magensaftes werden durch unzureichende B_1 Zufuhr nicht beeinflußt (Alvarez und Mitarbeiter) Der in verminderter Menge produzierte Magensaft erleidet bei B_1 Mangel auch qualitative Veränderungen, die sich vor allem auf die zur normalen Funktion der Magenschleimhaut erforderlichen Saftbestandteile erstrecken, denn bei Ratten und Hunden führt B_1 freie Ernährung zur Entwicklung von Magengeschwüren (Dalldorf Kellog Sure Thatcher Howes Vivier) Das gilt wohl auch für den Menschen. Untersuchungen an der relativ vitaminarm ernährten skandina

vischen Landbevölkerung ergaben mit großer Wahrscheinlichkeit, daß unter den Ursachen für die Bildung von Geschwüren in Magen und Duodenum der B_1 Mangel eine große Rolle spielt (Schiödt) Für die Richtigkeit dieser Vermutung spricht auch das Parallelgehen der Ulkushäufigkeit in Amerika mit der Größe des Zuckerkonsums (Harris) Auf Grund dieser Beobachtungen muß der Versuch einer Ulkustherapie mit parenteralen B_1-Gaben als sehr aussichtsreich bezeichnet werden, um so mehr als der B_1-Gehalt der üblichen Ulkusdiäten auch für normale Bedürfnisse unzureichend ist (siehe oben S 49)

Im Tierversuch ist die B_1 Avitaminose, wie schon erwähnt, vielfach begleitet von einem Verlust der Peristaltik und des normalen *Tonus der Magen*darmmuskulatur Bei B_1 Mangel kommt es zu einer *Zunahme des Dickdarm*volumens bis aufs Doppelte (Sparks Collins) Auch beim Menschen kann Magen und Darmatonie die meist mit Appetitlosigkeit verbunden ist, durch B_1 Mangel verursacht sein. Etzel beobachtete Megaösophagus und Megakolon als Folgen B_1-armer Ernährung beim Menschen In Fällen von gastrointestinaler Hypotonie unklarer Genese mit Appetitlosigkeit bewirkt perorale Darreichung von täglich 10 mg B_1 Vitamin, die allerdings mehrere (im *Durchschnitt vier) Monate lang fortgesetzt werden muß* völliges Verschwinden der oft seit Jahrzehnten bestehenden Obstipation, Schmerzfreiheit, Wiederkehr des Appetits und der normalen Darmtätigkeit (Vorhaus Williams Waterman 8 Fälle) Das Vitamin kann mit gleichem Erfolg auch parenteral gegeben werden

Von verschiedenen Seiten ist angegeben worden, daß als Folgen B_1 armer Ernährung Entzündungen des Darmkanals auftreten. Diarrhöen auf kolitischer Basis, membranöse und ulzeröse Kolitiden werden durch B_1 reiche Diät günstig beeinflußt (Larimore) Doch ist in *keinem* dieser Fälle erwiesen, daß die intestinale Erkrankung wirklich auf einem B_1 Mangel beruhte. Wie nicht deutlich genug betont werden kann, kommt beim Menschen die B_1 Avitaminose außerhalb der Tropen kaum je in reiner Form vor sondern meist kombiniert mit einem Mangel an den übrigen B Faktoren, und die eindrucksvollen Darmsymptome, die sich bei Entzug aller B-Vitamine entwickeln, sprechen auf B_1 Zulagen nicht an sondern verschwinden erst, wenn alle Stoffe der B-Gruppe zugegeben werden (Elsom) Die Vitamine, denen vor allem dieser Heileffekt zukommt, sind B_2 und B_7 (siehe diese) insbesondere ist die Colitis ulcerosa ein B_2 Mangel-Symptom. Andererseits sind bei Colitis Heilerfolge mit großen Dosen des kristallisierten B_1 Vitamins gesehen worden (Brown) Dieser Befund, der weiter verfolgt werden muß deutet darauf hin, daß hinsichtlich der *Verhütung* entzündlicher Vorgänge im Darm komplizierte funktionelle Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Faktoren des B-Komplexes bestehen. — Sicher ist andererseits nach den Ergebnissen des Tierversuchs (Westenbrink Grif

fith Evans Lepkovsky) daß B_1 für die normalen Resorptionsvorgänge im Darm und die Ausnutzung der Nahrung unentbehrlich ist. Das gilt, wie schon dargelegt wurde, vor allem für die Resorption der Fette. Darmaffektionen mit Störungen der Fettresorption werden daher beim Menschen durch reichliche Zufuhr von Vitamin $B_1 + B_2$ (Hefe) günstig beeinflußt (Thannhauser) Koch sah Heilung einer jeder anderen Therapie trotzenden Gastroenteritis mit profusen Durchfällen nach einer Serie von 15 B_1 Injektionen (je 1 mg) und konnte auch Durchfälle bei Cholezystitis mit B_1 Injektionen zum Verschwinden bringen. Das oben als Zeichen primären B_1 Mangels erwähnte Ernährungsödem kann auch bei Colitis ulcerosa und nach Operationen an Abdominalorganen auftreten und wird auch in diesen Fällen durch reichliche B_1 Zufuhr beseitigt (Brown)

Die als Folge ungenügender B_1 Zufuhr eintretende Schädigung der Funktion der Darmepithelien, die die Grundlage der Resorptionsstörungen darstellt, kann weiterhin dazu führen, daß aus dem Darm arthritisproduzierende Toxine und Diätschlacken resorbiert werden (Fletcher) und sich so auf dem Boden eines alimentären B_1 Defizits (insbesondere auch beim Kind) Gelenkveränderungen im Sinne einer chronischen Polyarthritis entwickeln (Vining Campbell Warner Wyatt, Rowlands Browning) So ist wahrscheinlich die nicht seltene (Tiemann Oefelein) vor allem von amerikanischen Autoren für wesentlich gehaltene Kombination von Magendarmaffektionen und chronischem Gelenkrheumatismus die Ursache dafür daß bei diesem Leiden B_1 reiche Ernährung gelegentlich überraschende Erfolge zeitigt (Fletcher Neuwirth Pemberton) Auch im Tierversuch konnte Cerulli durch B_1-arme Kost deformierende Arthritiden erzeugen. In diesem Zusammenhang ist auf die sehr häufige Kombination von Achylie und chronischem Gelenkrheumatismus (Moltke-Ohlsen u. a.) hinzuweisen danach könnte auch eine Störung der B_1 Resorption bei an sich ausreichendem Angebot die Ursache rheumatischer Erkrankungen sein. In derartigen Fällen wäre die Wirkung parenteraler B_1 Darreichung zu untersuchen. Die „British Medical Association“ empfiehlt offizinell die Darreichung von B_1 Konzentraten bei Arthritis und Fibrositis (Periost und Gelenkkapselveränderungen)

Die engen Beziehungen des B_1 Vitamins zum Kohlehydratstoffwechsel haben vielfach dazu Anlaß gegeben dieses Vitamin in der Therapie des Diabetes mellitus anzuwenden. Die hyperglykämie- und glykosurievermindernde Wirkung peroraler Hefegaben ist lange bekannt und, zum mindesten im Tierversuch, einwandfrei gesichert (Bickel u. a) schon vor 20 Jahren haben v Euler und Svanberg eine antidiabetische Wirkung von Hefeextrakten festgestellt. Diese ist auch beim Menschen oft beobachtet worden es wird angegeben, daß tägliche Gaben von 10—30 g Trockenhefe bei mittelschweren Diabetesfällen

das Insulin ganz oder teilweise ersetzen können (Literatur siehe bei Schülein). Lediglich v. Drigalski konnte bei seinen Diabetikern mit Hefegaben keine Erfolge erzielen; dies kann aber darauf beruhen, daß in seinen Versuchen die Dauer der Hefemedikation nur etwa 11 Tage betrug, während man nach Melcer, Gringoire u. a. die Hefe 6—8 Wochen geben muß, um einen Heilerfolg zu erzielen, der dann aber auch (im Gegensatz zu dem des Insulins) sehr lange anhält. Man könnte sich das mit der Notwendigkeit der Auffüllung entleerter Vitamindepots erklären. Bei der Taubenberiberi findet sich fast konstant eine Erhöhung des Blutzuckers und der Blutmilchsäure, die durch Vitamin B_1 Zufuhr (und angeblich auch durch Insulin) beseitigt wird; andererseits sind die Angriffspunkte des B_1 Vitamins im Zuckerhaushalt ganz andere als die des Insulins. Das spricht jedoch nicht gegen die Möglichkeit einer insulinähnlichen Wirkung des B_1-Stoffes; weiß man doch, daß die Bestrahlungsprodukte des Ergosterins (D-Vitamin und A. T. 10) das Epithelkörperhormon völlig zu ersetzen vermögen, obwohl die Wirkungsmechanismen der Ergosterinderivate und des Hormons ganz verschieden sind. Neueste Versuche mit kristallisiertem B_1-Stoff haben in der Tat eine insulinähnliche Wirkung dieses Vitamins dargetan. Es ruft eine langsame, aber erhebliche Zunahme des Leber- und Muskelglykogens bei der gesunden Ratte hervor (Labbé, Lajos) und senkt sowohl den normalen wie den durch Glukosebelastung erhöhten Blutzucker bei Ratte und Kaninchen (Lajos, Tislowitz). Endlich verstärkt es die Wirkung kleiner Insulinmengen (Tislowitz). Da es aber andrerseits die Krampfwirkung großer Insulindosen abschwächt, nimmt Monauni an, daß das Vitamin B_1 die Aufgabe hat, die Wirkungsstärke des Insulins auf ein optimales mittleres Maß einzuregulieren. Diese Regulation erfolgt möglicherweise auf zentralem Wege (nach Tislowitz über die Hypophyse). Auch beim menschlichen Diabetes spielt der B_1 Mangel irgendeine Rolle, wahrscheinlich die eines auslösenden Faktors bei Vorliegen einer latenten diabetischen Disposition (Thomas). Beim Diabetiker fehlt das Vitamin B_1 (oder eine mit ihm wirkungsgleiche Substanz) im Blut (Magyar) und im Magensaft (Lajos, Gerendás), wo es normalerweise vorkommt. B_1 Konzentrate haben schon vor Jahren Mills, Sainton, Labbé mit Erfolg in der Diabetesbehandlung verwendet. Vorhaus, Williams und Waterman konnten bei 6 von 11 eingestellten Diabetikern durch tägliche perorale Darreichung von 10 mg B_1-Stoff (4 Wochen lang) eine wesentliche Besserung der Toleranz erzielen, die in 4 Fällen noch mehrere Monate nach Absetzen der Vitamingaben anhielt. In den übrigen 5 Fällen wurde kein Erfolg der B_1 Therapie gesehen, ebenso wie auch die Erfahrungen von Stepp bezüglich der Beeinflussung des Diabetes durch B_1 Vitamin bisher negativ sind. Die Dosierung scheint hier eine große Rolle zu spielen. Daß das B_1 Vitamin eine (auffallend spät einsetzende und protrahierte) Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel des Gesunden

und Diabetikers ausübt ist sicher, doch ist über das Wesen dieser Wirkung noch zu wenig bekannt. Weitere klinische Untersuchungen gerade bei Diabetes sind dringend erwünscht, besteht doch die Möglichkeit, daß im B_1-Stoff zum erstenmal ein wahres, auch physiologisch bedeutsames „perorales Antidiabetikum" in isolierter chemisch einheitlicher Form vorliegt. — Auch die Phlorhizinglykosurie wird durch B_1 Vitamin vermindert (Campanacci Ferretti)

Da, wie bereits gesagt Thyroxin den B_1 Bedarf steigert, liegt bei Hyperthyreoidismus die Gefahr der Entwicklung von B_1 Mangel Erscheinungen besonders nahe, es muß daher bei M. Basedow auf eine reichliche Zufuhr von B_1 Vitamin (neben einer solchen von Vitamin A) geachtet werden. Darreichung von Hefeextrakten (Abelin) und Vitamin B_1 (Löhr Sturm) beeinflußt die Basedowsymptome günstig Je größer die B_1 Zufuhr um so geringer die Thyroxinempfindlichkeit des Organismus (Abderhalden) das B_1 Vitamin verhindert bei der Ratte die schädliche, insbesondere wachstumshemmende Wirkung gleichzeitig verfütterten Thyroxins, und zwar entgiften 10 γ des kristallisierten Vitamins etwa 50 γ Thyroxin (Sure Buchanan) Umgekehrt wird bei B_1 Mangel die Thyroxinproduktion eingeschränkt man findet bei B_1 Avitaminose meist eine Atrophie der Schilddrüse und auch klinisch die Symptome einer Hypothyreose (Verzár Pighini Kihn) Wohl berichtet von einer Patientin, die im Anschluß an eine Magendarmaffektion mit den Symptomen einer Hypothyreose (Amenorrhöe, Haarausfall, Asthenie, Hyperästhesie, Brüchigkeit der Fingernägel Grundumsatzsenkung um 34%) erkrankte und auf Zufuhr von B_1 Vitamin ohne Schilddrüsenmedikation geheilt wurde. Auf Grund dieser Tatsachen hat man neben dem Jodmangel eine chronische B_1 Hypovitaminose für die Entstehung des endemischen Kropfes verantwortlich gemacht. Es hat sich gezeigt, daß in den Gegenden der Schweiz, in denen Kropf verbreitet ist, die Ernährung der Bevölkerung an B_1 stark unterwertig ist. Bei Kühen, die den Winter über im Stall ein sehr vitamin-B_1-armes Futter erhalten hatten, entwickelte sich eine Kolloidstruma, die sowohl durch Zulagen von Jod wie von B_1-reichem Futter beseitigt werden konnte (Fischer) Bei den engen Beziehungen zwischen Fettstoffwechsel Jod und Schilddrüse (Chidester) ist die kurative B_1 Wirkung möglicherweise dadurch bedingt, daß B_1 die Fettresorption und den Lipoidhaushalt normalisiert.

In Anbetracht des häufigen gemeinsamen Vorkommens von Nerven und Muskelerkrankungen ist es bedeutsam, daß das Vitamin B_1 auch bei entzündlichen Veränderungen der Muskulatur eine ausgesprochene Heilwirkung entfaltet. Yoshio fand bei reisernährten, B_1-avitaminotischen Kaninchen häufig Abszeßbildung im Muskel In Japan ist die akute eitrige Polymyositis eine verbreitete Krankheit, die oft mit Beriberi kombiniert auftritt. In Europa konnte Schönbrunner bei einem Fall von Polymyositis mit wenigen In

jektionen von reinem B_1 Vitamin (3mal je 5 mg) einen völligen und dauernden Heilerfolg (Rückbildung der schmerzhaften Muskelknoten, Entfieberung Normalisierung der Blutsenkungsgeschwindigkeit) erzielen. Diese bisher noch vereinzelte Beobachtung verdient weiter verfolgt zu werden.

3 In der Pädiatrie. Viel häufiger als beim Erwachsenen begegnet man beim Säugling und Kleinkind Krankheitszuständen, die auf mangelhafter Zufuhr oder Verwertung von B_1 Vitamin beruhen, da im Kindesalter der relative B_1 Bedarf sehr viel höher ist als späterhin und die Hauptnahrung des Säuglings die mütterliche Milch, schon ohnehin, vor allem aber bei B_1-armer Ernährung der Mutter wenig B_1 enthält (ebenso die Kuhmilch) Bemerkenswert ist, daß die B_1 Mangel-Symptome beim Säugling die durch unzureichende B_1 Zufuhr seitens der Mutter bedingt sind, auch dann in Erscheinung treten, wenn die Mutter klinisch völlig gesund ist (also umgekehrt wie beim Diabetes) Im Gegensatz zu dem nur vereinzelten Vorkommen nichttropischer Beriberi beim Erwachsenen ist die S ä u g l i n g s b e r i b e r i auch in unseren Breiten keine ganz seltene Erkrankung wenn auch die Kenntnis ihrer Symptome (Blässe, Gereiztheit, Gewichtsabnahme, gastrointestinale und kardiovaskuläre Erscheinungen, Leberschwellung Ödeme, Rekurrens und Okulomotoriuslähmungen Meningitis) noch nicht genügend verbreitet ist (R i c e H o o b l e r) Die guten Erfolge reichlicher B_1 Zufuhr bei kindlicher Beriberi werden vor allem von amerikanischen Pädiatern hervorgehoben (B l o x s o m W a r i n g H a a s) In Amerika ist eine abortive Form der Beriberi bei 3—12 Monate alten Säuglingen sehr verbreitet, deren Symptome in Blässe, Gewichtsabnahme, Obstipation, motorischer Unruhe, Nackensteifigkeit, spastischen Zuständen der Extremitätenmuskeln (auch in der Schweiz von S t i n e r beobachtet und auf B_1 Mangel zurückgeführt) und sekundärer Anämie bestehen unter ganz ähnlichen Erscheinungen tritt die B_1 Hypovitaminose auch in Frankreich auf (R i b a d e a u D u m a s und M a t h i e u) Nach B e s s a u deutet die Symptomentrias Appetitlosigkeit, Obstipation, starke Akzentuation des 2 Pulmonaltons beim Säugling und Kleinkind auf das Vorliegen eines B_1 Mangels hin. Die B_1 Hypovitaminose des Säuglings wird durch Hefe ($^1/_2$ Teelöffel pro Tag) (H o o b l e r) Konzentrate aus Weizenkeimlingen (D e n n e t t) oder am schnellsten durch Darreichung von kristallisiertem B_1-Stoff auf peroralem oder parenteralem Wege (2—4 Tabletten zu 0 5 mg täglich oder 2—5 mg pro Woche subkutan) geheilt. Sicher würde diese Erkrankung auch bei uns häufiger nachgewiesen werden, wenn man mehr als bisher auf Erscheinungen des B_1 Mangels beim Säugling achten würde. Bei schwächlichen, anämischen, verdrießlichen Kindern jenseits des Säuglingsalters genügt nach Angabe schweizerischer und amerikanischer Ärzte (M ü l l e r H e ß H o o b l e r u. a.) ebenfalls meist eine tägliche Gabe von 5—10 g Nährhefe für kurze Zeit um Wohlbefinden und gutes

Gedeihen zu garantieren. Zwischen der Säuglingsberiberi und der Spasmophilie bestehen fließende Übergänge Beriberisymptome (Erweiterungen des rechten Herzens Nervendegenerationen u. a.) finden sich auch bei Spasmophilie, in deren Ätiologie der B_1 Mangel zweifellos eine große Rolle spielt (Reyher) So erklären sich die Heilerfolge, die die Behandlung der Spasmophilie mit Hefe aufzuweisen hat (Macciotta Kirsch Sirca) Auch der Mehlnährschaden (Ohta) und der Milchnährschaden (Widenbauer) kombinieren sich bisweilen mit Erscheinungen des B_1 Mangels (vor allem gastrointestinaler Art) was sich aus der den B_1 Bedarf steigernden Wirkung des Mehls bzw der B_1 Armut der Milch erklärt. Hier eröffnet sich der B_1 Therapie ein wichtiges Arbeitsfeld.

Diejenigen Symptome der Beriberi, die auf eine Störung des Wasserhaushalts zurückgehen, treten in isolierter Form auch beim Säugling auf und zwar je nachdem ob eine „Durchfallsbereitschaft oder eine „Ödembereitschaft" besteht, in Form der intestinalen Autointoxikation (Exsikkose) — vergleichbar der „trockenen" Form der Beriberi — oder des Ernährungsödems — entsprechend der feuchten Beriberiform. Zwischen beiden Erkrankungen bestehen trotz gegensätzlicher Symptome Beziehungen (Stolte) beiden gemeinsam ist die Neigung zur Azidose, die unzureichende Diurese und das Ansprechen auf Kochsalz und Vitamin B_1 Zufuhr Bei der Säuglingexsikkose, deren Symptome sich wie alle B_1 Mangel Erscheinungen bei hohen Außentemperaturen verschlimmern, findet sich als Hinweis auf die ursächliche Rolle des B_1 Mangels eine vermehrte Methylglyoxalausscheidung im Harn (Geiger Rosenberg) Ein der Exsikkose außerordentlich ähnlicher Zustand läßt sich beim Hund durch B_1 freie Ernährung hervorrufen (Stucky Rose) Nach den Erfahrungen von Cowgill empfiehlt es sich, die Exsikkose nicht wie bisher durch Injektion großer Kochsalzmengen zu bekämpfen, da durch die so erzeugte Diurese und die damit verbundene B_1 Ausschwemmung der B_1 Mangel noch verstärkt wird, sondern das Hauptgewicht auf Zufuhr von B_1 Vitamin neben reichlich Flüssigkeit zu legen. Reyher konnte die Exsikkose mit Trockenhefegaben beseitigen besonders schnell verschwanden dabei die Durchfälle. Gruenfelder sah prompte Heilerfolge nach wenigen Injektionen eines hochgereinigten B_1 Konzentrats Für das (z. B bei Diabetes infolge Diätbeschränkung auftretende) kindliche Ernährungsödem gilt das gleiche wie für das schon besprochene des Erwachsenen.

Auch unter den Ursachen der Säuglingssterblichkeit spielt die B_1 Avitaminose eine Rolle Auf der Südseeinsel Nauru starben 1927/28 45% aller Neugeborenen im 1 Lebensjahr Es ergab sich, daß den Eingeborenen kurz vorher der Genuß eines aus Kokosmilch gebrauten sehr B_1 reichen Bieres („toddy") verboten worden war Die

Todesfälle waren also die Folge einer B_1 Avitaminose, hervorgerufen durch B_1 Mangel in der Nahrung der Mütter Nachdem behördlicherseits eine reichliche B_1 Versorgung der Bevölkerung sichergestellt war sank der Prozentsatz der Säuglingstodesfälle innerhalb eines Jahres von 45 auf 9% (B r a y)

Eine der am längsten bekannten Erscheinungsformen des B_1 Mangels *beim jungen Tier ist der* W a c h s t u m s s t i l l s t a n d *Das* langsame Wachstum amerikanischer Schulkinder aus den ärmeren Bevölkerungs schichten und ihr Zurückbleiben im Körpergewicht ließ sich einwand frei auf unzureichende Versorgung mit B_1 Vitamin zurückführen (M o r g a n B a r r y , H a r r i s) Bei dänischen Schulkindern aus Arbeitslosenfamilien konnte J ö r g e n s e n durch Zulagen von Vitamin B_1 Präparaten eine erhebliche Beschleunigung der Gewichtszunahme und des Wachstums erzielen. Sogar das Wachstum gesunder normal ernährter amerikanischer Kinder konnte durch Zufütterung eines B_1 Konzentrats aus Getreide (S u m m e r f e l d t) oder von kristallisiertem B_1 Vitamin (T i s d a l l) um das 3—4fache des erwarteten Wertes während der Periode der zusätzlichen B_1 Zufuhr gesteigert werden.

Auch eine in ihrer Ätiologie noch nicht ganz geklärte Erkrankung des Kindesalters, die S w i f t F e e r s c h e v e g e t a t i v e N e u r o s e (A k r o d y n i e ‚pink disease') stellt eine auf dem Boden einer besonderen Disposition sich entwickelnde durch infektiöse Prozesse kom plizierte B_1 Avitaminose dar Sie wird durch Darreichung von Hefe oder B_1 Konzentraten aus Getreidekeimlingen günstig beeinflußt, bisweilen sogar klinisch geheilt (N e s b i t , M c C l e n d o n M a l d a n M a s s o t) Die Krankheit tritt in sehr verschiedenen Formen auf, neben Zeichen reinen B_1 Mangels (Anorexie, Parästhesien, Magendarmstörungen) wer den Symptome beobachtet, die an Pellagra (U f f e n h e i m e r) oder Lepra erinnern (psychische Veränderungen, Exantheme trophische Ul zera Mutilationen) und es wahrscheinlich machen, daß neben dem B_1 Mangel auch ein solcher an B_2 vorliegt. Dafür spricht auch die von W y l l i e S t e r n und G y ö r g y bei Akrodynie beobachtete Heilwirkung per os gegebener Frischleber

4. In der Gynäkologie. Die starke Erhöhung des B_1 Bedarfs während der Schwangerschaft ist die Ursache dafür daß sich in dieser Zeit besonders leicht Erscheinungen des B_1 Mangels entwickeln. In tropischen Ländern kann das zur Regel werden so leiden in Südindien praktisch alle eingeborenen Graviden an Beriberi (B a l f o u r T a l p a d e) Unter den besonderen Formen der B_1 Avitaminose bei Schwangeren sei zu nächst die G r a v i d i t ä t s p o l y n e u r i t i s erwähnt sie wird, wie bereits oben dargetan wurde, durch perorale oder parenterale Gaben von reinem B_1 Vitamin schnell geheilt. Es empfiehlt sich aber doch, hier prophylaktisch

vorzugehen und bei Eintritt von Schwangerschaftserbrechen, das meist den auslösenden Faktor der Polyneuritis darstellt, deren Entwicklung durch Hefe- oder B_1 Darreichung zu verhindern (Plass Mengert) Die Hyperemesis gravidarum kann nicht nur was leicht begreiflich ist, die Ursache für Vitaminmangelerkrankungen sein, sondern auch die Folge eines B_1 Mangels Strauß und Macdonald konnten mehrere Fälle von Schwangerschaftserbrechen durch große Hefegaben heilen. Ferner hat sich die Neigung zu Frühgeburten in Indien (Wills und Mitarbeiter), aber auch in Amerika (Maurer Tsai) als Folge unzureichender B_1 Zufuhr erwiesen es wäre zu wünschen, daß man auch in Europa die Notwendigkeit reichlicher B_1 Zufuhr für die Frühgeburtsprophylaxe mehr als bisher berücksichtigt. — Bei Schwangeren, die an Polyneuritis leiden oder andre Zeichen eines B_1 Mangels aufweisen, wird bei der Geburt häufig eine primäre Wehenschwäche mit Atonie, Blutungen und Lochiometra beobachtet umgekehrt löst Darreichung von B_1 Vitamin am Schwangerschaftsende bisweilen Wehenbeginn vor dem errechneten Entbindungstermin aus. Stähler empfiehlt daher Injektionen von B_1 Vitamin zwecks Geburtseinleitung bei primärer Wehenschwäche. — Auch die Milchproduktion bei der Wöchnerin wird durch reichliche B_1 Zufuhr gesteigert (Tarr McNeile)

5 **In der übrigen Medizin.** Für den Chirurgen ist wichtig zu wissen, daß sich im Gefolge größerer Operationen besonders leicht manifeste B_1 Mangelzustände entwickeln können (postoperative Beriberi in China!) und daher vor solchen Operationen für reichliche B_1 Zufuhr mit der Nahrung Sorge zu tragen ist (Boshamer) Auf die Knochenregeneration und Kallusbildung übt das B_1 Vitamin eine fördernde Wirkung aus, deren Natur noch unbekannt ist (Lauber) Eine wesentliche antiinfektiöse Wirkung besitzt das B_1 Vitamin nicht (Lauber) Der bekannte Heileffekt der Hefe bei Furunkulose hängt wahrscheinlich nicht mit ihrem B_1-Gehalt zusammen.

Bei Ratten kann durch B_1 Entzug Zahnkaries erzeugt werden. B_1 reiche Ernährung verhütet die Säurezerstörung des Schmelzes (Kellogg Eddy) Auch zur Verhütung der Karies beim Menschen ist der B_1-Stoff (neben dem D-Vitamin) erforderlich (Grünig Larson Jones Pritchard)

In Übereinstimmung mit der Theorie von Glasscheib wonach die Ozäna eine Avitaminose ist, erzielte Griebel bei mehreren Ozänafällen gute Heilerfolge mit intramuskulären Injektionen von B_1 Vitamin (3mal wöchentlich, einen bis mehrere Monate lang) unter gleichzeitiger lokaler Behandlung mit Detavit. Die B_1 Therapie bewirkte auffällig schnelle und leichte Ablösung der Borken.

Schrifttum zum klinischen Teil

Abelin: Klin. Wschr 1931 2205 — Alvarez u. Mitarb: Amer Journ. Digest. Dis. a. Nutrit. 1936, 3 102. — Baker: Lancet 1936, I, 605 — Barletta: Rass. ital. d'ottalm. 1932, 1 210 — Bennholdt Thomsen Kinderärztl. Praxis 1936, 545 und mündl. Mitt. — Bergel D m. Wschr 1936 1643 — Bessau: Med. Klin. 1936, 513 Med. Welt 1937 525 — Bloxsom Amer Journ. Dis. Children 1929 37 1161 — Böhm: Psych.-neurol. Wschr 1936, 418 — Bos hamer: M. m. Wschr 1935 2045 — Brain: Trans ophthalm. Soc. Un. Kingd. 1934, 54 221 — Brauchle und Staehelin: Med. Welt 1933 340 341 826. — Bray: Trans. Roy Soc. Trop Med. 1928 22, 9; Proc. Roy Soc., Trop Sect. 1934, 27 486. — Brown: zit. nach Williams-Eddy Yearbook Carnegie Inst. 1934, 33, 300. — Bremer: Neurologentagung, Frankfurt a. M., 22. 8 36. — Campanacci, Ferretti: Giorn. Clin. Med. 1935 16 1023 — Campbell Warner Lancet 1930 I, 61 — Carmichael Stern: Brain 1931 54, 189 — Cerulli: Lo Sperl mentale 1935 89 248 — Clément: Presse Méd. 1932, 1420. — Cowgill: The Vitamin B Requirement of Man. Yale Univ Press, 1935 — Cowgill Gilman: Ann. int. Med. 1934, 8, 53 58 — Dalldorf Kellogg: Journ. exp. Med. 1931 56, 391 — Dennett: Journ. Am. Med. Assoc. 1929 92 769 — Douthwaite Brit. Med. Journ. 1936, 535 (Nr 3949) — v Drigalski: Arch. f. Verdauungskrkh. 1935 57 1 — Dupouy Courtois: Encéphale 1930 25, 301 — Elsom: Journ. Clin. Invest. 1935 14, 10 — Ely Journ. Nerv Ment. Dis. 1922, 56 115 — Etzel: Fol. clin. et biol. (São Paulo) 1935 7 261 — Evans Lepkovsky: Journ. Biol. Chem. 1932, 96 179 — Fellinger: Wien. klin. Wschr 1936 1542. — Fetscher: Fortschr Ther 1936, 633. — Fischer: Schweiz. med. Wschr 1933 749 — Fletcher: Journ. Lab. Clin. Med. 1930 15 1140 Journ. Am. Med. Assoc. 1931 101 1264. — Fouts Gustavson Zerfas: Am. Journ. Obstetr 1934 28, 902. — Gaehtgens: M. m. Wschr 1936, Nr 18 — Garamvölgyi: Különlenyomat a Népegészségügy 1936. — Geiger Rosenberg: Klin. Wschr 1933 1258. — Géronne: Verh. Ges. inn. Med. 1936, 96 — Gildea Kattwinkel Castle New England Journ. Med. 1930 202 523. — Glanzmann: Z. Vitaminf. 1934, 3 105 — Griebel: Therapeut. Ber (I. G) 1936 13, 316. — Gruenfelder u. Mitarb: Klin. Wschr 1933 983 — Grünig: Mitt. Lebensmitteluntersu. 1931 22, 52. — György: Biochem. Journ. 1935 29 741 — Haas Arch. Pediatr 1929 46, 467 — Harris: Ann. int. Med. 1930 4, 149 (Ulkus) Brit. med. Journ. 1933, II, 231 (Wachstum) — Heiman: Wien. klin Wschr 1936, 1271 Med. Kl. 1936 1501. — Hesse: M. m. Wschr 1936, 356 — Hofer v Lobenstein: M. m. Wschr 1936, 510 — Hoobler: Journ. Am. Med. Assoc. 1931 96, 675 — Howes Vivier: Amer Journ. Path. 1936 12, 689 — Illing: Ergebn. inn. Med. 1935 48 340. — Jörgensen: Nord. hyg Tidskr 1933 14 363 — Johannes Kindt: Arch. Psych. 1936 104, 611 — Jolliffe Colbert: Journ. Am. Med. Assoc. 1936, 107 642. — Dies. und Joffe: Am. Journ. Med. Sci. 1936 191 515 — Kagawa: Mitt. med. Ges. Tokio 1931 45 193 — Keefer: New York State Med. 1932, 32, 1405 — Kellogg Eddy: Dental Cosmos 1932, 74, 334. — Kirsch Sircar: zit. nach Müller Nutrition (Paris) 1935 5 425 — Koch mündl. Mitteilung — Kühnau J: D m. Wschr 1937 352. — Kühnau J., Schroeder Wolff: D m. Wschr 1937 im Erscheinen. — Kühnau W: M m. Wschr 1933 1772. — Labbé Nepveux Gringoire: Bull. Acad. méd. 1933 109 689; C. r Soc. Biol. 1933 113 152. — Lajos: Biochem. Z. 1936, 284, 280 — Lajos Gerendás: Z. exp. Med. 1936, 98 739 — Larimore: Journ. Am. Med. Assoc. 1928 90 841 — Larson Jones Pritchard: Am. Journ. Dis. Children 1934, 48, H. 6. — Lasch M. m Wschr 1936, 1390. — Lauber Med. Welt 1937 415 Vgl. Bruns Beitr 1933 158 63 — Leak Lancet 1936, I, 867 — Löhr: Med. Welt 1936, 653; Arch exp Path. 1936, 180 344. — Lowry Pearse: zit. nach Harris Leong. Lancet 1936 I, 886 — Macciotta Clin. Pediatr 1930 10 H. 11 — McClendon Arch. Pediatr 1923 50 666. — Magyar: Z. exp Med. 1936, 99 272. — Marks Med. Journ. a. Rec. 1932, 1062. — Maurer Tsai: Illinois Med. Journ. 1932, 61 30. — Minot: Ann. int. Med. 1929 3 216. — Minot, Strauss, Cobb: New England Journ. Med. 1933 208 1244 — Minski Journ. of Neur 1936, 16 219 — Monauni: Z. klin. Med. 1936, 131 553 — Morgan Barry: Am. Journ. Dis. Children 1930 39 935 — Nagl: Z. klin. Med. 1937 131 781 — Nesbit: Arch. Pediatr 1932, 49 Nr 3. — Neumann: M. m. Wschr 1935, 1959 — Neu

wirth: Schweiz. med. Wschr 1934 Nr 24 — Nonne D m. Wschr 1907 166. — Ohta: Jb. Kinderheilk. 1930, 128, 1 — Pemberton: Chron. Arthritis, Philadelphia, McMillan 1934. — Perkins Journ. Nerv Ment. Dis. 1936, 83, 505 — Plass Mengert: Journ. Am. Med. Assoc. 1933 101 2020 — Primangeli: Policlinico sez. prat. 1934, 1250 — Reyher Arch. Kinderheilk. 1925, 76 215 77 114, 162 1928 84 55 — Ribadeau Dumas Mathieu Presse Méd. 1931 Nr 10 — Rhoads Yale Journ. Biol. a. Med. 1933 6, 75 — Rice: Arch. Pediatr 1933, 50, 358. — Rowlands Browning Lancet 1928 I, 180 — Ruschke: D. m. Wschr 1936, 181 — Russell: Edinburgh Med. Journ. 1936 N s. 43 315 — Sainton: Progrès méd. 1933 60, 2266 — Sauer: Jb Kinderheilk. 1936, 146, 80. — Schauf: M. m. Wschr 1936, 1504. — Schiödt: Acta med. scand. 1934 84, 456 — Schönbrunner: D m. Wschr 1937 257 — Schülein: Die Bierhefe als Heil Nähr und Futtermittel. Dresden 1935 — Schwochow: M. med. Wschr 1937 98. — Scielounoff Broccard Schweiz. med. Wschr 1936, 985 — Shastid Amer Journ. Ophthalm. 1929 12, 903 — Soga: Acta Soc. ophth. jap. 1935 39 66. — Sparks Collins Am. Journ. Digest. Dis. a. Nutrit. 1935 2, 618. — Stähler: M. m. Wschr 1937 327 — Stepp: M. m. Wschr 1935 1307 — Stepp Schroeder M. m. Wschr 1936 763 — Stiner: Schweiz. med. Wschr 1934, 1129 — Stolte: Med. Kl. 1933 999 — Strauß: Am. Journ. Med. Sci. 1935 189 378. — Strauß Macdonald Journ. Am. Med. Assoc. 1933 100, 1230 — Stucky Rose Am. Journ. Phys. 1929 89 1 — Sturm: Med. Kl. 1935 1326 — Summerfeldt: Am. Journ. Dis. Children 1932, 43, 284. — Sure Buchanan: Proc. Soc. Exp Biol. 1935 33 77 — Sure Thatcher: Arch. Path. 1933, 16, 809 — Tarr McNeile: Am. Journ. Obstetr 1935 29 811. — Thaddea Med. Kl. 1935 1589 — Thannhauser Schweiz. med. Wschr 1935 209 — Theobald Lancet 1936, I, 834. — Thomas: Am Journ. Dis. a. Nutrit. 1935 2, 557 — Tisdall: Journ. Am. Med. Assoc. 1935 105, 1583 — Tislowitz Klin. Wschr 1937 226. — Villaret u. Mitarb. Bull. soc. méd. Hôp. Paris 1936 52, 1155 — Vining: Med. Journ. a. Rec. 1928, 128, 351 395 452. — Vorhaus Williams Waterman Journ. Am. Med. Assoc. 1935 105 1580 (Polyneuritis, Atonie); Am. Journ. Digest. Dis. a. Nutrit. 1935 2, 541 (Diabetes) — Waring: Am. Journ. Dis. Children 1929 38, 52. — Webster Armour: Proc. Soc. Exp. Biol. 1934, 31 463. — Wechsler: Med. Journ. a. Rec. 1930, 81 440. — Weech: Internat. Clin. Ser 2, 1936 46, 223 — Weil Hallé Layani: Bull. soc. méd. Hôp Paris 1927 51 145 — Widenbauer: Klin. Wschr 1935 608 (Chorea); Med. Welt 1936, H. 49 (Polyneuritis) — Williams Waterman Keresztesy: Science 1935 535 — Wills u. Mitarb.: Indian Journ. Med. Res. 1930, 18, 263 663 — Wohl: Journ. Am. Med. Assoc. 1926, 87 901 (diabet. Neuritis); 1936, 106, 205 (Hypothyreose) — Wyatt: Chron. Arthritis and Fibrositis. Wm. Wood 1933 — Wyllie Stern: Arch. Dis. Childh. 1931 6 137 — Yoshio: Bruns Beitr 1929 146, 621 — Yudkin: Arch. of Ophthalm. 1935 14 112.

Der Vitamin-B_2-Komplex

Historisches. Definition. Nachdem man in den ersten Zeiten der Vitaminforschung dem damals noch für einheitlich gehaltenen B-Vitamin neben der Beriberi verhütenden auch eine wachstumsanregende Wirkung zugeschrieben hatte, zeigten 1926 amerikanische Vitaminforscher (Seidell Smith Hendrick) daß der Wachstumseffekt des sogenannten B-Vitamins in Wirklichkeit durch das Zusammenwirken zweier chemisch verschiedener wasserlöslicher Diätfaktoren zustandegebracht wird, von denen der eine sich als identisch mit dem antineuritischen Vitamin B_1 erwies, während der andere sich durch seine Hitze und Alkaliunempfindlichkeit und Unlöslichkeit in Alkohol von B_1 deutlich unterschied. Daß sich die biologische Bedeutung dieses

hitzestabilen Hefefaktors nicht auf die Wachstumsanregung beschränkte, konnte zur gleichen Zeit Goldberger zeigen, durch Verfütterung einer Diät, die von den B-Vitaminen *nur den* B_1 *Anteil* enthielt, gelang es ihm bei Ratten ein der menschlichen Pellagra sehr ähnliches meist mit einer makrozytären Anämie verbundenes Krankheitsbild zu erzeugen Seither wird vom antineuritischen B_1 Vitamin das Vitamin B_2 als „Pellagraschutzstoff" oder (zu Unrecht da die meisten anderen Vitamine auch Zuwachswirkungen besitzen) als „Wachstumsvitamin" unterschieden Diesem Vitamin schrieb man auch eine blutregenerierende Wirkung zu. Bald ergab sich aber daß es unter geeigneten Bedingungen gelingt, bei Ratten Pellagra ohne Wuchsstillstand (Sure Smith) oder diesen ohne begleitende Pellagra (Sherman Sandels) endlich auch Pellagra ohne Anämie (Guha) zu erzeugen, so daß die Annahme von der Existenz eines einheitlichen B_2 Vitamins seit 1931 nicht mehr aufrechterhalten werden konnte. Andererseits ließen sich enge Wechselbeziehungen zwischen den damals noch hypothetischen Teilfaktoren des B_2 Komplexes insbesondere ein fast stets gemeinsames Vorkommen, nicht leugnen. Aus diesem Grunde hat man *bis in die jüngste Zeit hinein diese Teilfaktoren immer wieder zusammengeworfen* die Klärung der Situation wurde noch dadurch erschwert, daß bald der Wachstumsfaktor bald der Pellagraschutzstoff als das Vitamin B_2 bezeichnet wurde Der heutige Standpunkt unseres Wissens über das Vitamin B_2 Problem kann etwa folgendermaßen präzisiert werden

Das Vitamin B_2 besteht aus mehreren (wahrscheinlich 6—7) chemisch und *biologisch unterscheidbaren Einzelfaktoren* die aber *um ihre* physiologische Funktion in optimaler Weise erfüllen zu können, dem Menschen gemeinsam zugeführt werden müssen zwischen denen also eine biologische und vielleicht auch chemische Korrelation besteht. Wie aus den Arbeiten von Chick Copping Edgar und György (1935) hervorgeht, übt jeder der Teilfaktoren seine spezifische Wirkung in geringem Umfang auch aus wenn er für sich allein zugeführt wird doch tritt sie voll ausgeprägt erst bei gleichzeitiger Einverleibung der anderen Faktoren in Erscheinung so daß man an eine wechselseitige Aktivierung nach Art einer Katalyse denken könnte Die zugrunde liegenden Vorgänge sind noch unklar sicher ist nur daß der B_2 Komplex eine funktionelle Einheit darstellt. Eine einheitliche Bezeichnungsweise der einzelnen Teilfaktoren hat sich bis jetzt nicht durchführen lassen, vor allem deswegen nicht, weil die Individualität mehrere von ihnen noch nicht genügend gesichert ist *und die Abgrenzung ihrer Funktionen* vielfach noch Schwierigkeiten bereitet. Eine sicher noch nicht endgültige Zusammenstellung der Teilfaktoren des B_2 Komplexes findet sich in der Tabelle auf S. 1

Aus der funktionellen Einheitlichkeit des B_2 Komplexes und dem meist gleichzeitigen Vorkommen seiner Komponenten in der Natur folgt, daß beim Menschen Mangelsymptome, die auf fehlendem Angebot nur eines Teilfaktors beruhen, nicht vorkommen und daß die Erscheinungen unzureichender Zufuhr des B_2 Komplexes nicht mit Sicherheit einzelnen Teilfaktoren des Komplexes zugeordnet werden können. Es sollen daher die klinischen Symptome der „B_2 Komplex Avitaminose" und die sich daraus ergebenden Indikationen einer therapeutischen Verwendung von B_2 Komplex im Anschluß an die Beschreibung der Teilfaktoren gemeinsam besprochen werden.

I. Der Wachstumsfaktor (Vitamin B_2 im engeren Sinne, Laktoflavin)

Einleitung Die Reindarstellung und Aufklärung der chemischen Natur des wachstumsfördernden Teilfaktors ist einer der größten Erfolge, den die biologisch orientierte chemische Forschung in letzter Zeit aufzuweisen hat. Nachdem noch Ende 1932 von diesem Vitamin wenig mehr als seine Existenz bekannt war, gelang im Laufe der beiden nächsten Jahre in rascher Folge seine Isolierung, Konstitutionsaufklärung und Synthese. Die so erfolgreiche Erforschung des Vitamins B_2, an der deutsche Gelehrte maßgebend beteiligt waren, nahm ihren Ausgang von der Beobachtung daß alle wachstumswirksamen B_2 Präparate, die aus Organen Eiklar oder Milch hergestellt wurden eine gelbe Farbe und gelbgrüne Fluroeszenz aufwiesen und daß die Farbstärke mit der Größe der Wachstumsförderung parallel ging Durch diese Beobachtung auf die Möglichkeit von Zusammenhängen zwischen Wachstumswirksamkeit und Farbstoffcharakter hingewiesen, stellten mehrere Forschergruppen fest, daß gelbe, grünfluoreszierende, wasserlösliche Farbstoffe in der Natur sehr weit verbreitet sind Man fand, daß sie Stickstoff enthielten und bezeichnete sie als Lyochrome (Ellinger Koschara) oder Flavine (Kuhn György Wagner Jauregg) Als wichtigster Vertreter dieser Farbstoffgruppe erwies sich das Laktoflavin, das aus Molke, Hefe, Eiereiweiß und Leber (daher auch Ovo- und Hepato-Flavin genannt) in kristallisierter Form gewonnen werden und mit dem Wachstumsvitamin B_2 identifiziert werden konnte

Chemie. Das Laktoflavin hat die Bruttoformel $C_{17}H_{20}N_4O_6$ es bildet nadelförmige gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 293° ist leicht löslich in Wasser wenig in Alkohol, unlöslich in Chloroform und in alkalischer Lösung optisch aktiv ($[\alpha]_D^{20} = -114°$ in n/20 NaOH) Sein Spektrum weist im sichtbaren Licht eine, im ultravioletten 3 Banden auf (445 372 269 225 mμ) Konstitutionschemisch ist es ein 6 7 Dimethyl 9-(1 d ribityl) isoalloxazin von folgender Formel (I)

hitzestabilen Hefefaktors nicht auf die Wachstumsanregung beschränkte, konnte zur gleichen Zeit Goldberger zeigen durch Verfütterung einer Diät die von den B Vitaminen nur den B_1 Anteil enthielt, gelang es ihm bei Ratten ein der menschlichen Pellagra sehr ähnliches, meist mit einer makrozytären Anämie verbundenes Krankheitsbild zu erzeugen. Seither wird vom antineuritischen B_1 Vitamin das Vitamin B_2 als Pellagraschutzstoff" oder (zu Unrecht, da die meisten anderen Vitamine auch Zuwachswirkungen besitzen) als , Wachstumsvitamin" unterschieden. Diesem Vitamin schrieb man auch eine blutregenerierende Wirkung zu. Bald ergab sich aber daß es unter geeigneten Bedingungen gelingt, bei Ratten Pellagra ohne Wuchsstillstand (Sure Smith) oder diesen ohne begleitende Pellagra (Sherman Sandels), endlich auch Pellagra ohne Anämie (Guha) zu erzeugen, so daß die Annahme von der Existenz eines einheitlichen B_2 Vitamins seit 1931 nicht mehr aufrechterhalten werden konnte Andererseits ließen sich enge Wechselbeziehungen zwischen den damals noch hypothetischen Teilfaktoren des B_2 Komplexes insbesondere ein fast stets gemeinsames Vorkommen, nicht leugnen. Aus diesem Grunde hat man bis in die jüngste Zeit hinein diese Teilfaktoren immer wieder zusammengeworfen die Klärung der Situation wurde noch dadurch erschwert, daß bald der Wachstumsfaktor bald der Pellagraschutzstoff als das Vitamin B_2 bezeichnet wurde Der heutige Standpunkt unseres Wissens über das Vitamin B_2 Problem kann etwa folgendermaßen präzisiert werden

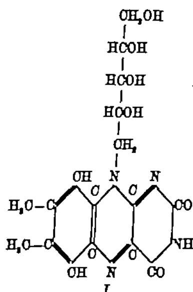
Das Vitamin B_2 besteht aus mehreren (wahrscheinlich 6—7) chemisch und biologisch unterscheidbaren Einzelfaktoren die aber um ihre physiologische Funktion in optimaler Weise erfüllen zu können, dem *Menschen gemeinsam zugeführt werden müssen, zwischen denen* also eine biologische und vielleicht auch chemische Korrelation besteht. Wie aus den Arbeiten von Chick Copping Edgar und György (1935) hervorgeht, übt jeder der Teilfaktoren seine spezifische Wirkung in geringem Umfang auch aus, wenn er für sich allein zugeführt wird, doch tritt sie voll ausgeprägt erst bei gleichzeitiger Einverleibung der anderen Faktoren in Erscheinung so daß man an eine wechselseitige Aktivierung nach Art einer Katalyse denken könnte Die zugrunde liegenden Vorgänge sind noch unklar sicher ist nur daß der B_2 Komplex eine funktionelle Einheit darstellt. Eine einheitliche Bezeichnungsweise der einzelnen Teilfaktoren hat sich bis jetzt nicht durchführen lassen, vor allem deswegen nicht, weil die Individualität mehrere von ihnen noch nicht genügend gesichert ist und die Abgrenzung ihrer Funktionen vielfach noch Schwierigkeiten bereitet. Eine sicher noch nicht endgültige Zusammenstellung der Teilfaktoren des B_2 Komplexes findet sich in der Tabelle auf S 1

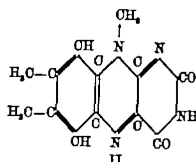
Aus der funktionellen Einheitlichkeit des B_2 Komplexes und dem meist gleichzeitigen Vorkommen seiner Komponenten in der Natur folgt, daß beim Menschen Mangelsymptome, die auf fehlendem Angebot nur eines Teilfaktors beruhen nicht vorkommen und daß die Erscheinungen unzureichender Zufuhr des B_2 Komplexes nicht mit Sicherheit einzelnen Teilfaktoren des Komplexes zugeordnet werden können Es sollen daher die klinischen Symptome der „B_2 Komplex Avitaminose" und die sich daraus ergebenden Indikationen einer therapeutischen Verwendung von B_2 Komplex im Anschluß an die Beschreibung der Teilfaktoren gemeinsam besprochen werden.

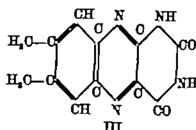
I. Der Wachstumsfaktor (Vitamin B_2 im engeren Sinne, Laktoflavin)

Einleitung Die Reindarstellung und Aufklärung der chemischen Natur des wachstumsfördernden Teilfaktors ist einer der größten Erfolge, den die biologisch orientierte chemische Forschung in letzter Zeit aufzuweisen hat. Nachdem noch Ende 1932 von diesem Vitamin wenig mehr als seine Existenz bekannt war gelang im Laufe der beiden nächsten Jahre in rascher Folge seine Isolierung Konstitutionsaufklärung und Synthese. Die so erfolgreiche Erforschung des Vitamins B_2, an der deutsche Gelehrte maßgebend beteiligt waren, nahm ihren Ausgang von der Beobachtung daß alle wachstumswirksamen B_2 Präparate, die aus Organen, Eiklar oder Milch hergestellt wurden, eine gelbe Farbe und gelbgrüne Fluroeszenz aufwiesen, und daß die Farbstärke mit der Größe der Wachstumsförderung parallel ging Durch diese Beobachtung auf die Möglichkeit von Zusammenhängen zwischen Wachstumswirksamkeit und Farbstoffcharakter hingewiesen, stellten mehrere Forschergruppen fest, daß gelbe grünfluoreszierende, wasserlösliche Farbstoffe in der Natur sehr weit verbreitet sind. Man fand, daß sie Stickstoff enthielten und bezeichnete sie als Lyochrome (Ellinger Koschara) oder Flavine (Kuhn György Wagner Jauregg) Als wichtigster Vertreter dieser Farbstoffgruppe erwies sich das Laktoflavin, das aus Molke, Hefe, Eiereiweiß und Leber (daher auch Ovo- und Hepato-Flavin genannt) in kristallisierter Form gewonnen werden und mit dem Wachstumsvitamin B_2 identifiziert werden konnte

Chemie. Das Laktoflavin hat die Bruttoformel $C_{17}H_{20}N_4O_6$ es bildet nadelförmige gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 293° ist leicht löslich in Wasser wenig in Alkohol unlöslich in Chloroform und in alkalischer Lösung optisch aktiv ($[\alpha]_D^{20} = -114°$ in n/20 NaOH) Sein Spektrum weist im sichtbaren Licht eine, im ultravioletten 3 Banden auf (445 372 269 225 mμ) Konstitutionschemisch ist es ein 6 7 Dimethyl 9 (1 d ribityl) isoalloxazin von folgender Formel (I)







Außer dem Laktoflavin besitzen auch andere Flavine, z. B. das 6,7-Dimethyl-l-riboflavin, das 6,7-Dimethyl-l-araboflavin, das 6- und 7-Monomethyl-d-riboflavin und das 6-Methyl-7-äthyl-d-riboflavin (Kuhn, Weygand, György, Euler, Karrer, Malmberg, Karrer, Strong, Karrer, Quibell) eine, wenn auch etwas geringere Vitaminwirksamkeit; es gibt also mehrere Stoffe von Vitamin B_2-Charakter, von denen in der Natur allerdings bisher nur das Laktoflavin gefunden worden ist. — Die Synthese des Laktoflavins ist etwa gleichzeitig 1935 von Kuhn und von Karrer ausgeführt worden.

Durch starke Reduktionsmittel wird Laktoflavin in ein farbloses Leukoderivat verwandelt, das sich an der Luft von selbst zum Vitamin reoxydiert; es bildet also ein reversibles Redoxsystem, wodurch die Eigenart seiner biologischen Wirkung bedingt ist. Bei Bestrahlung mit sichtbarem und ultraviolettem Licht wird das Vitamin B_2 unter Abspaltung der Kohlehydratseitenkette zerstört; in alkalischer Lösung bildet sich dabei das im Gegensatz zu Laktoflavin chloroformlösliche Lumiflavin (Formel II, Kuhn), in neutraler und saurer Lösung das farblose Lumichrom, das das Ringsystem des Alloxazins enthält (Formel III, Karrer). Beide Stoffe haben keine Vitaminwirksamkeit mehr. Das Lumiflavin fluoresziert gelbgrün, das Lumichrom blau. Solche blau fluoreszierende Stoffe sind in Tier- und Pflanzenwelt (besonders in Netzhaut, Corpus luteum, Hefe) weit verbreitet. Der photochemische Abbau des Vitamins B_2, sowohl zu Lumiflavin wie zu Lumichrom, spielt auch im Organismus eine Rolle (s. u.). — Das Vitamin B_2 wird mit der Nahrung nicht nur als freies Flavin, sondern (z. B. im Spinat) in Form eines an Eiweiß gebundenen Laktoflavin-Phosphorsäureesters aufgenommen (Theorell). Diese Flavineiweißverbindung kann auch der Tierkörper aus freiem Flavin durch

Teilsynthese bilden (s. u.) Das eigentliche B_2 Vitamin ist nicht das freie Laktoflavin, sondern die eben erwähnte Laktoflavinphosphorsäure, die sich im Darm durch Veresterung des in der Nahrung enthaltenen Laktoflavins bildet. Wird diese Veresterung bei jungen Ratten durch Vergiftung mit Jodessigsäure verhindert, so tritt Wachstumsstillstand ein, der nicht durch Zulagen von Laktoflavin, wohl aber durch solche von Laktoflavinphosphorsäure heilbar ist (Laszt Verzár) Die Vitaminwirksamkeit der Laktoflavinphosphorsäure wird durch die in der Zelle erfolgende Bindung an Eiweiß nicht beeinträchtigt die als „gelbes Ferment oder „Flavinenzym" bezeichnete Flavineiweißverbindung ist also, abgesehen von ihrem Charakter als Ferment (s. u.) auch die Wirkungsform des Vitamins B_2 im Organismus.

Bestimmung Die Ermittelung des B_2-Gehaltes von Organen und Nahrungsmitteln kann auf biologischem Wege dadurch geschehen, daß junge Ratten, die nach 4wöchentlicher B_2 freier Ernährung ihr Wachstum eingestellt haben, Zulagen der zu prüfenden Substanz in täglich gleicher Menge erhalten. Als Einheit gilt die Dosis, die bei täglicher Darreichung in 20 Tagen eine Gewichtszunahme von 20 g bewirkt. Außer in dieser kurativen Form kann der Rattenwachstumtest auch in prophylaktischer Form angewendet werden. Es wird im allgemeinen eine B-freie Diät gegeben, die durch B_1 Konzentrate und B_6 haltige Hefeextrakte komplettiert werden muß Eine Ratteneinheit des B_2 Vitamins entspricht 4 γ kristallisierten Laktoflavins. Nun ist aber eine Ratteneinheit schon in 0,1 g Trockenhefe enthalten, also einer Hefemenge, die nur 2—3 γ Laktoflavin enthält (Roscoe) Diese Tatsache kann nur so erklärt werden, daß das Laktoflavin in Naturprodukten wie Hefe von Substanzen begleitet ist, die seine Wachstumswirkung im Organismus auf das Doppelte verstärken. — Eine internationale Standardisierung des B_2 Vitamins ist noch nicht erfolgt. Seit der Reindarstellung des Laktoflavins werden in zunehmendem Maße chemische Methoden zur Bestimmung des B_2-Gehalts benutzt. Sie sind indessen mit einer gewissen Vorsicht zu bewerten, da sie auch biologisch unwirksame Flavine und Flavinderivate mit erfassen. Die chemische Bestimmung erfolgt auf kolorimetrischem Wege so daß die Untersuchungslösung alkalisch gemacht, bestrahlt, nach Ansäuern mit Chloroform extrahiert und die Farbintensität des Extrakts im Stufenphotometer bestimmt wird (Kuhn) Auch die gelbgrüne Fluoreszenz kann direkt photometrisch ausgewertet werden (Euler) Eine Trennung des freien von dem an Eiweiß gebundenen Flavin ist durch Dialyse möglich.

Vorkommen. Die große biologische Bedeutung des B_2 Vitamins geht daraus hervor daß bereits die niedersten Lebewesen, Bakterien und Hefen, die Fähigkeit zur Flavinsynthese besitzen (Buttersäurebakterien enthalten z. B 13 6 mg% Flavine in der Trockensubstanz) Das Vitamin B_2 kommt in jeder Zelle des Pflanzen und Tierreichs vor Unge-

keimte Pflanzensamen sind im allgemeinen arm an Laktoflavin eine Ausnahme bildet die Erbse (s. Tabelle). *Bei der Keimung nimmt der Flavingehalt* innerhalb weniger Tage um ein Vielfaches zu (Euler Dahl). Besonders ergiebige B_2-Quellen sind Hefe, Eier, sowie Leber, Niere und Herzmuskel von Säugetieren, ferner die Leberextrakte Campolon und Lilly 343 (nicht Heprakton). Bemerkenswert ist, daß die Rinderleber im Sommer dreimal mehr Flavin enthält als im Winter (Charit Chaustov). In den anderen Säugetierorganen finden sich nur geringe Flavinmengen. Folgende Tabelle bringt eine Übersicht über den Vitamin B_2 (Laktoflavin-)Gehalt verschiedener Nahrungsstoffe.

Vitamin-B_2-Gehalt von Nahrungsmitteln

In 100 *g* frischer Substanz sind enthalten:

	I biologisch bestimmt Laktoflavin γ	II kolorimetrisch bestimmt Flavin γ
Rindsleber	2000	1500—1700
Rindsniere	—	800—1600
Rindsherz	500	—
Rindsmuskel	150	—
Kalbfleisch	200	—
Hühnerfleisch	150	—
Lachs, Hering, Schellfisch	Spur	—
Schellfischleber		50
Eigelb	200	550
Eiklar	150	450
Milch	40	100
Kartoffeln	30	10
Weißkohl	60	50
Spinat	80	80
Karotten	—	20
Erbsen	—	90
Tomaten	20—40	50
Pilze (Reizker)	—	ca. 50
Weizenkörner	—	20
Mais	—	100
Gerste, gekeimt	—	60
Bananen, geschält	—	8
Aprikosen, getrocknet	—	57
Helles Bier	—	30
Weißwein	—	10
Zitronensaft	—	3
Honig	—	105
Löflunds Malzextrakt	—	210
Ovomaltine-Hefeextrakt	—	4300
Trockenhefe	—	1600—2100
Vitox	—	3300

Anmerkung. In den Nahrungsmitteln kommt das Vitamin B_2 vorwiegend in hochmolekularer Bindung als „gelbes Ferment" vor (im Spinat sind 80—90%, in Eiklar, Eigelb, Hefe und Erbsen 90—95%, in gekeimtem Getreide 60—70% des Gesamtflavins an Eiweiß gebunden, v. Euler u. Mitarb.). Nur die Milch enthält fast ausschließlich freies Flavin. — Die Laktoflavinwerte in Spalte I sind auf Grund der Gleichung: 1 biolog. Einheit = 4 γ Laktoflavin errechnet.

Man sieht, daß die biologisch ermittelten Laktoflavinwerte für Eigelb, Eiklar und Milch sehr viel niedriger liegen als die chemisch bestimmten. Das liegt

offenbar daran, daß diese Nahrungsstoffe biologisch unwirksame Flavine enthalten der kolorimetrisch bestimmte Wert ist in diesen Fällen unzuverlässig

Aus der Tabelle geht weiter hervor daß die Vitamine B_1 und B_2 nicht, wie vielfach angenommen wird stets gemeinsam vorkommen Das B_2-reiche Eiereiweiß enthält kein B_1, während Weizen Kartoffeln, Karotten, Tomaten und Zwiebeln, die recht gute B_1-Quellen sind nur Spuren von B_2 enthalten. Auch der Pellagraschutzstoff B_6 hat ein anderes Verbreitungsgebiet als das B_2 Vitamin (s dort)

Bedarf des Menschen. Die Unentbehrlichkeit des Laktoflavins zum normalen Wachstum ist bisher nur für den Organismus der Ratte (György) und des Hühnchens (Elvehjem Koehn) erwiesen. Für die Taube ist der B_2 Komplex nicht lebenswichtig Auch ist es bisher völlig ungewiß ob Laktoflavin beim Menschen die Funktionen eines Wachstumsvitamins erfüllt oder ob es nicht von ihm nur als Baustein des gelben Ferments benötigt wird. Eine echte B_2 Avitaminose kennen wir beim Menschen nicht, es läßt sich daher auch der Tagesbedarf des Menschen an B_2 Vitamin nicht mit Bestimmtheit angeben. Wir wissen nicht, wie groß der Anteil des Laktoflavins an der Wirkung des B_2 Komplexes beim Menschen ist. Erheblich kann er nicht sein da Fischfleisch, ein in der Therapie menschlicher Pellagra, also einer B_2 Komplex Avitaminose besonders bewährtes Nahrungsmittel reichlich B_6 aber praktisch kein B_2 Vitamin enthält. Andererseits bedarf der Organismus der Laktoflavinzufuhr zum Aufbau des für die Abwicklung des Zellstoffwechsels unentbehrlichen gelben Ferments

Wenn wir daher den Tagesbedarf des Menschen an B_2 Komplex mit Jung auf 150 Ratteneinheiten schätzen so können wir daraus noch keine Schlüsse auf den Laktoflavinbedarf des Menschen ziehen. Die Umrechnung der 150 Ratteneinheiten in Laktoflavin würde immerhin einen Anhaltspunkt für die Größe dieses Bedarfs liefern, stößt aber aus den in den vorigen Abschnitten erwähnten Gründen auf Schwierigkeiten. Sie ergibt Zahlen die je nach der Art der aufgenommenen Nahrung und ihrem Gehalt an laktoflavinaktivierender Substanz zwischen 0,8 und 1 5 mg Laktoflavin pro Tag liegen. Man wird nicht allzusehr fehlgehen wenn man den täglichen Mindestbedarf des Menschen an Vitamin B_2 auf 1 mg schätzt. Das Optimum der B_2 Zufuhr liegt jedoch wie beim B_1 Vitamin, weit über dem Minimum (Sherman Sherman Ellis) etwa zwischen 2 und 4 mg Während der Laktation ist der Bedarf an B_2 Vitamin erhöht (Bomskov) Wie die Berechnungen von Schroeder und Wittmann zeigen, ist der B_2-Gehalt der menschlichen Nahrung auch der spezieller Krankendiäten, im allgemeinen ein ausreichender und wird selbst erhöhten Ansprüchen gerecht. Die Gefahr einer B_2 Avitaminose ist daher beim Menschen gering

Verhalten des B_2 Vitamins im Organismus. Das mit der Nahrung aufgenommene und gegebenenfalls aus der kolloiden Bindung freigemachte Laktoflavin wird im Dünndarm resorbiert und noch in der Darmschleimhaut enzymatisch mit Phosphorsäure verestert (Rudy). Nach Übergang in die tierische Zelle wird dieser Ester an eine im Organismus bereitete kolloide Trägersubstanz von Eiweißnatur verankert und so als gelbes Ferment, in den Organen gespeichert (Theorell u. Mitarb.), das Flavin der Organe liegt fast ausschließlich, zu 80—90%, in hochmolekularer Bindung vor (Euler, Adler). Daneben wird aber wie Kuhn und Rudy neuerdings zeigen konnten, ein Teil des Nahrungs-Laktoflavins auch unverestert resorbiert und im Körper wahrscheinlich unphosphoryliert an Eiweiß gebunden, da es auch ein phosphorfreies Flavinenzym gibt, damit stimmt überein, daß Laktoflavin auch bei intraperitonealer Injektion, also ohne vorherige Phosphorylierung im Darmkanal, Vitaminwirksamkeit besitzt[1]). Doch scheint das phosphorfreie Flavin bzw. Flavinenzym im Körper nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Lediglich an einer Stelle im Körper, im Pigmentepithel der Netzhaut, kommt Vitamin B_2 bei Säugern und Fischen ausschließlich in freier dialysierbarer Form vor und zwar in sehr erheblichen Mengen, die Netzhaut mancher Fische gehört zu den B_2 reichsten Geweben, die wir kennen (Gehalt der frischen Dorschnetzhaut an wachstumswirksamem Flavin 50 mg%!). Da auch die Netzhaut albinotischer Tiere reichlich Flavin enthält (Euler), liegt es nahe, eine Beteiligung des Vitamins B_2 am Sehvorgang anzunehmen (s. u.). In der Netzhaut findet sich neben Laktoflavin stets auch Lumiflavin und Lumichrom (Brunner, Baroni).

Peroral aufgenommenes Laktoflavin wird, wie schon erwähnt, nicht resorbiert und entfaltet somit auch keine biologische Wirksamkeit, wenn seine Bindung an Phosphorsäure im Darm z. B. durch Jodessigsäurevergiftung verhindert wird. Das durch Jodessigsäurevergiftung vollständig aufgehobene Wachstum junger Ratten kann nicht durch Laktoflavin allein, wohl aber durch Laktoflavinphosphorsäure oder durch Laktoflavin bei gleichzeitiger Injektion von Nebennierenrindenhormon in Gang gebracht werden. In bemerkenswerter Analogie hierzu steht die Beobachtung von Verzár und Laszt, daß nebennierenlose Ratten nicht durch Laktoflavin allein und auch nicht durch Nebennierenrindenhormon bei laktoflavinfreier Diät, wohl aber durch kombinierte Gaben von Laktoflavin und Nebennierenrindenhormon oder auch durch Laktoflavinphosphorsäure (ohne Hormon!) dauernd am Leben erhalten werden können. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Laktoflavin nur ein „Provitamin" ist und erst durch Phosphorylierung (am endständigen

---

[1]) Hierbei ist allerdings nach Kuhn die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß auch innerhalb der Körperzellen, nicht nur im Darm, eine Phosphorylierung des Laktoflavins eintritt.

C-Atom der Ribitylseitenkette, Kuhn) in das eigentliche Vitamin B_2 über geführt wird, und daß die Phosphorylierung eine Funktion des Nebennierenrindenhormons ist. Fehlt dieses Hormon im Organismus, so ist das Provitamin (Laktoflavin) wirkungslos, da es nicht in das Vitamin selbst umgewandelt werden kann, umgekehrt macht Zufuhr des fertigen Vitamins (Flavinphosphorsäure) das Rindenhormon entbehrlich es kann anscheinend vollwertig durch Vitamin B_2 ersetzt werden — ein wichtiges Beispiel für die engen Wechselbeziehungen zwischen Vitaminen und Hormonen. — Gegenüber diesen grundlegenden Feststellungen Verzárs muß aber doch darauf hingewiesen werden, daß auch unveresterter Flavin aus dem Darm in den Körper hineingelangt und dort biologisch wichtige Aufgaben erfüllt. Außer in der Netzhaut findet sich auch in der Leber reichlich freies unphosphoryliertes Flavin (Theorell), beim Kleinkind sogar in weitaus überwiegender Menge (Weygand)

Die in den Organen (außer in der Netzhaut) obligate Bindung des Vitamins B_2 an Eiweiß erklärt, warum der Gehalt der Organe an B_2 Vitamin verhältnismäßig wenig von dessen Zufuhr abhängig ist. Da im gelben Ferment der Flavinanteil nur 0 45% des gesamten Fermentmoleküls ausmacht, muß schon die normale Leber in der Trockensubstanz 1% gelbes Ferment enthalten. Wenn dieser Wert durch Verzehnfachung der B_2 Zufuhr nur wenig gesteigert wird (Kuhn Kaltschmitt Wagner Jauregg), so liegt dies offenbar daran, daß die Speicherungsfähigkeit des Lebergewebes durch die Menge des verfügbaren kolloiden Trägers begrenzt wird (Andererseits steht fest, daß B_2 im Organismus bis zu einem gewissen Grade gespeichert werden kann, v Drigalski.) Umgekehrt nimmt auch bei länger fortgesetzter B_2 freier Ernährung der B_2-Gehalt der Organe nur wenig ab und der Tod der B_2 avitaminotischen Tiere tritt bereits ein, wenn die Organe (vor allem die Leber) dieser Tiere noch beträchtliche B_2 Mengen enthalten (Kuhn u. Mitarb., Vivanco) Zufütterung von Laktoflavin bei B_2-avitaminotischen Tieren ruft sofort Wachstum hervor noch bevor die entleerten Vitamindepots der Organe aufgefüllt sind. Im Organismus unterliegt das Vitamin B_2 wahrscheinlich einem partiellen Abbau, der an der Kohlehydratseitenkette angreift und vielleicht zu Flavinkarbonsäuren führt.

Das Vitamin B_2 wird nach Abspaltung des Eiweißanteils in freier Form mit dem Harn und den Kot ausgeschieden (Vivanco) die Ausfuhr mit dem Kot ist etwa doppelt so groß wie die mit dem Urin. Der normale Menschenharn enthält etwa 1,5 mg Flavin im Liter das Harnflavin ist allerdings kein reines Vitamin B_2, sondern besteht zum großen Teil aus einem Abbauprodukt des Vitamins dem Aquoflavin (Koschara) Immerhin hört die Flavinausscheidung bei B_2-frei ernährten Tieren auf sobald Wachstumsstillstand eintritt die Flavinausfuhr im

Kot geht auch dann noch weiter. Das Vitamin B_2 geht auch in den Liquor und in die Milch über (v. Drigalski). — Wie bei der B_1 gibt es auch bei der B_2-Avitaminose der Ratte die Erscheinung der „Refektion". Bei B_2-avitaminotischen (jodessigsäurevergifteten) Ratten kommt es unter bestimmten Bedingungen zu einer Selbstheilung infolge bakterieller Synthese von Flavinphosphorsäure im Darm (Verzár, Laszt).

Wirkungsweise und physiologische Bedeutung. Die Wachstumswirkung des B_2-Vitamins scheint im wesentlichen darauf zu beruhen, daß es als Baustein des „gelben Ferments" (Warburg, Christian) zum Zustandekommen der energieliefernden Oxydationsvorgänge in der Zelle unentbehrlich ist. Es ist als „Methylenblau der Zelle" bezeichnet worden im Hinblick auf die so oft im Experiment verwendete Fähigkeit dieses Farbstoffs, als Oxydationskatalysator zu wirken. Wie Methylenblau kann Laktoflavin in biologischen Systemen zur Leukobase reduziert und durch den Luftsauerstoff reoxydiert werden. Das durch diese Eigenschaft bedingte Vermögen, Wasserstoff zu übertragen, besitzt allerdings das freie Flavin nur in sehr beschränktem Maß. Dagegen vermag es mit Phosphorsäure verestert und an Eiweiß gebunden, also als gelbes Ferment (Flavinenzym) unter Mitwirkung des sogen. wasserstoffübertragenden Fermentes (Koferment + Zwischenferment) nicht nur eine ganze Reihe verbrennbarer Stoffwechselprodukte (Äthylalkohol, Äpfelsäure, Zitronensäure, Hexosemono- und -diphosphorsäure [Robison und Harden, Young-Ester], Glyzerinphosphorsäure, unter bestimmten Bedingungen auch Traubenzucker) unter Verschiebung des Wasserstoffs auf geeignete Akzeptoren zu oxydieren, sondern auch, wozu das freie Laktoflavin niemals imstande ist, den Sauerstoff der Luft direkt auf diese Substanzen zu übertragen. Der feinere Mechanismus ist der, daß der Wasserstoff des oxydierbaren Substrats zunächst an das Koferment, von diesem an das Flavinenzym und von da an den Sauerstoff weitergereicht wird. Das Flavinenzym ist also ein katalytisch wirksames Glied der Oxydationskette, die vom Substrat bis zum Sauerstoff reicht, und somit ein echtes, und zwar gegen Blausäure unempfindliches Atmungsferment. Die Tatsache, daß das gelbe Ferment vor allem auf Zwischenprodukte des Zuckerstoffwechsels wirkt, erklärt vielleicht den Befund, daß Laktoflavininjektionen den Blutzucker des Diabetikers und des normalen Kaninchens senken (Stepp).

Eine besondere Rolle spielt dagegen das freie, nicht an Eiweiß gebundene Laktoflavin (oder sein Phosphorsäureester) beim Sehvorgang. Unter dem Einfluß der Belichtung wird das Flavin der Netzhaut in einen „primären, aktivierten Photokörper" unbekannter Struktur verwandelt; dieser Vorgang scheint den Sehnervenreiz auszulösen. Der primäre Photokörper ist jedoch sehr empfindlich und zerfällt bei Sauerstoffmangel unter Bildung von unverwertbarem Deuteroleukoflavin. Der in

der Netzhaut vorhandene Sauerstoff verhindert diesen Zerfall und bildet aus dem Photokörper das ursprüngliche Laktoflavin zurück (Theorell). Auch im Dämmerungssehen scheint das Flavin des Auges eine besondere Funktion zu erfüllen, indem es kurzwellige Strahlen in gelbgrünes Fluoreszenzlicht umwandelt, also in Licht von einem Wellenbereich, für den das menschliche Auge maximal empfindlich ist (v. Euler).

Ausfallerscheinungen. Die B_2-Avitaminose äußert sich im Tierversuch (bei Ratte und Huhn) in Wachstumsstillstand sowie (bei der Ratte) in einer Herabsetzung der Atmung des Lebergewebes (Ruska); endlich entwickelt sich bei laktoflavinfreier Ernährung eine generalisierte, unspezifische Dermatitis mit Schuppenbildung, Haarveränderungen und -ausfall, die scharf unterschieden ist von der „spezifischen" Dermatitis bei Vitamin-B_6-Mangel, der sog. Rattenpellagra. Die Flavinmangel-Dermatitis ist nur durch Laktoflavin, nicht durch andere Faktoren des B-Komplexes oder durch H-Vitamin heilbar (György, Copping, Dann). Dabei ist jedoch zu beachten, daß B_2 und B_6-Vitamin nur gemeinsam ihre biologische Wirkung entfalten und daß bei unzureichender B_2-Zufuhr auch Symptome eines B_6-Defizits auftreten können, auch wenn die Kost genug B_6 enthält, und umgekehrt (Copping). Nach Gorter ist allerdings die „unspezifische" Dermatitis eine gemischte B_2- und H-Avitaminose und der B_2-(Laktoflavin-)Mangel in seiner reinsten Form ausschließlich (vom Wachstumsstillstand abgesehen) gekennzeichnet durch Haarveränderungen (Verfilzung, Verlust des Glanzes, Ausbleichen der Haare). Bei experimenteller Thalliumvergiftung konnten im Rattenversuch der Haarausfall und die Hautveränderungen durch reichliche Laktoflavinzufuhr erheblich abgeschwächt und verzögert werden (Kühnau, Hintzelmann).

Handelspräparate. Sowohl die I. G. Farbenindustrie wie Hoffmann-La Roche bringen Lösungen kristallisierten Laktoflavins zu Injektionszwecken in den Handel. Laktoflavin „Bayer": Ampullen, enthaltend 1 mg in 2 ccm. Packungen zu 5 Stück. Laktoflavin „Roche": Ampullen, enthaltend 1 mg. Packungen zu 3 Stück. Laktoflavinphosphorsäure ist noch nicht im Handel zu haben, kann aber sowohl synthetisch (Kuhn, Rudy-Weygand) wie aus Hefe (Karrer) hergestellt werden.

Klinische Anwendung des Vitamins B_2. Bei Diabetes mellitus wird der erhöhte Blutzucker durch Laktoflavin (4 mg subkutan) deutlich gesenkt (im Durchschnitt um 20—30 mg% Erfahrungen der Steppschen Klinik). Heiman und Kisch beobachteten auffallende Besserung je eines leberrefraktären Falles von funikulärer Myelose bei Perniziosa nach mehreren Laktoflavininjektionen (1 mg jeden 2. Tag). Laszt und Verzár konnten durch chronische Jodessigsäurevergiftung bei Ratten ein Krankheitsbild erzeugen, das in allen Einzelheiten (Anämie, Darmaufblähung, Steatorrhöe, Osteoporose, Wachstumsstillstand, Nebennierenhypertrophie) der mensch-

lichen Zöliakie (Gee Heubner Herterscher Krankheit) gleicht und durch Hefe bzw das darin enthaltene Vitamin B_2 (Flavinphosphorsäure) geheilt wird. Auch bei der menschlichen Zöliakie wird durch B_2 reiche Kost (Obst, Hefe, Herzmuskel) Heilung erzielt (Fanconi, György, Widenbauer) Sie ist also wahrscheinlich eine (sekundäre, durch mangelnde Nebennierenrinkretion bedingt) B_2 Avitaminose therapeutische Versuche mit B_2 (Flavinphosphorsäure-)Präparaten sind danach bei Zöliakie angezeigt. Doch spielt wahrscheinlich bei ihrer Entstehung auch ein Mangel an anderen Faktoren des B_2 Komplexes mit (s S. 106) — Ausgehend von der Entdeckung Verzárs, daß zwischen Vitamin B_2 Nebennierenhormon, den Phosphorylierungsvorgängen im Darm und der Fettresorption enge Beziehungen bestehen, und von der Beobachtung daß bei Morbus Gaucher Durchfälle, Fettresorptionsstörungen und Erscheinungen einer Dysfunktion der Nebennierenrinde nachweisbar sind, verwendete Zehnder B_2 Präparate in der Therapie der Gaucherschen Krankheit. Einzelheiten über den Erfolg dieser Therapie sind noch nicht bekannt geworden. — Bei menschlicher Pellagra ist Laktoflavin, per os und parenteral gegeben, wirkungslos (Dann Lucksch Flinker)

Literatur zum klinischen Teil

Dann: Journ. Nutrit. 1936 11 451 — Fanconi Abh. Kinderh. 1928 21 1 — György: Klin. Wschr 1933 1241 — Heiman: Wien. klin. Wschr 1936, 1271 — Kisch: Wien. m. Wschr 1937 194. — Lucksch: Z. klin. Med. 1936, 130, 32. — Lucksch und Flinker: zit. n. Flinker Erg inn. Med. 1935 49 522. — Stepp: M. m. Wschr 1935 1307 — Verzár Laszt: Pflügers Arch. 1935 236 693; 1936, 237 476, 483 Z. Vitaminf. 1936 5 265 — Wagner Jauregg: Wien. klin. Wschr 1936, Nr 9 — Widenbauer: M. m. Wschr 1935 1071 — Zehnder: Klin. Wschr 1937 553.

II. Der Pellagraschutzstoff des Menschen (PP-Faktor[1]), Antiblacktongue-Faktor nach György) und der Pellagraschutzstoff der Ratte (Vitamin B_6, Antiakrodynie-Faktor nach György)

Einleitung Wenn man Ratten mit einer Kost füttert, die von den Vitaminen der B-Gruppe nur das antineuritische Vitamin B_1 enthält, so entwickelt sich ein Krankheitsbild das im Wachstumsstillstand und einer symmetrischen, an Vorder und Hinterpfoten, Ohren, Nase und Mundwinkeln lokalisierten Dermatitis mit Rötung Schwellung und Schuppenbildung besteht und das mit dem der menschlichen Pellagra eine gewisse Ähnlichkeit aufweist, weswegen es von seinem Entdecker Goldberger als Rattenpellagra bezeichnet wurde Die genauere Analyse dieses Krankheitsbildes durch Chick Copping Edgar und György ergab daß zu seiner Heilung und Verhütung die Zufuhr zweier Vitamine, des wuchsfördernden B_2 und des dermatitisverhüten

[1]) PP = „pellagra preventive"

den B_6-Stoffes erforderlich ist. Diese Vitamine entfalten aus nicht näher bekannten Gründen ihre optimale Wirksamkeit nur bei gleichzeitiger Zufuhr Immerhin gelingt es durch B_6 freie Kost bei reichlichem B_- Angebot ein Krankheitsbild zu erzeugen, in dem die Hauterscheinungen im Vordergrund stehen, und so die Symptome der B_6 Avitaminose zu studieren Deren Ähnlichkeit mit der schon 1926 als Mangelkrankheit erkannten und auf unzureichende Zufuhr des sog PP Faktors zurück geführten menschlichen Pellagra veranlaßten Goldberger und seine Mitarbeiter zu der Schlußfolgerung, daß das zur Verhütung der Ratten pellagra notwendige Vitamin (B_6) auch für den Menschen unentbehr lich, Ratten und menschliche Pellagra somit identische Erkrankungen seien, obwohl man längst wußte, daß gewisse Symptome der mensch lichen Pellagra (insbesondere die gesteigerte Lichtempfindlichkeit und die Hyperpigmentierungen) bei der entsprechenden Mangelkrankheit der Ratte nie beobachtet wurden Die Theorie der Identität beider Er krankungen galt trotzdem ziemlich unbestritten, bis 1936 von Birch György und Harris mitgeteilt wurde, daß der für den Menschen notwendige PP Faktor ein etwas anderes Verbreitungsgebiet in der Natur aufweise als das von der Ratte benötigte Vitamin B_6 Etwa gleichzeitig stellte man fest, daß die Pellagra des Menschen eine kom plexe Mangelkrankheit ist und durch das Fehlen mehrerer Diätfak toren in der Kost (sowie oft auch durch eine Überzufuhr toxischer Nah rungsprodukte, s. u.) hervorgerufen wird. Auf Grund dieser Beobach tungen kamen György und Dann zu der Auffassung daß PP Fak tor und Vitamin B_6 voneinander verschieden seien. Gegen das Haupt argument für diese These, nämlich das reichliche Vorkommen von Vita min B_6 in dem (beim Menschen) pellagraerzeugenden Mais wurde je doch von Gorter der Einwand erhoben, daß Maisnahrung nicht des wegen Pellagra hervorrufe, weil im Mais der PP Faktor fehle sondern weil in ihm häufig eine pellagraproduzierende toxische Substanz ent halten sei. Im Gegensatz zu der Annahme von György enthält der Mais sowohl B_6 Vitamin wie PP Faktor denn Spies konnte mensch liche Pellagra bei sonst geringem Gehalt der Kost an B_2 Komplex ge radezu mit Mais oder Maisprodukten heilen. Gorter wies ferner darauf hin daß auch die Ratten wie die menschliche Pellagra eine multiple Avitaminose sei. Damit ist die von György und Dann postulierte Verschiedenheit von B_6-Stoff und PP Faktor doch wieder sehr zwei felhaft geworden. In Anbetracht der zur Zeit noch ungeklärten Situa tion sollen im folgenden genauere Angaben sowohl über den PP Faktor wie über das B_6 Vitamin gemacht werden, mit der ausdrücklichen Maß gabe, daß möglicherweise beide Vitamine identisch sind. In diesem Falle würde unser bisher sehr lückenhaftes Wissen von dem PP Fak

tor durch das was über das B_6 Vitamin bekannt ist, in willkommener Weise ergänzt werden.

1 Der Pellagraschutzstoff des Menschen (PP Faktor) Wenn die Annahme von Birch György Harris richtig ist, daß der PP Faktor nur für Mensch und Hund, nicht aber für Ratte und Huhn lebenswichtig ist, so wissen wir bisher kaum etwas über Eigenschaften und Wirkungsweise des PP Faktors da weder beim Menschen noch beim Hund mit Sicherheit eine reine PP Faktor Avitaminose bekannt ist die Pellagra des Menschen und die des Hundes — letztere auch „black tongue genannt — sind ja komplexe Avitaminosen.

Auf die Ätiologie der menschlichen Pellagra wird unten näher eingegangen werden. Bei der in Europa („Stuttgarter Hundekrankheit") und in Amerika in Pellagra gegenden spontan auftretenden und auch experimentell erzeugbaren Hundepellagra stehen Affektionen des Verdauungstraktes im Vordergrund, vor allem Entzündungen, Ulzerationen und Pigmentationen der Zunge, Mund und Speiseröhrenschleimhaut, sowie Durchfälle und Anämie daneben kommen auch (wenig ausgesprochen) zentralnervöse Störungen vor Obwohl jahreszeitliche Häufigkeit, geographische Verbreitung und anatomisches Substrat bei menschlicher Pellagra und black tongue genau gleich sind (Wheeler) kann diese nicht als völliges Analogon der menschlichen Pellagra betrachtet werden, denn eines ihrer Hauptsymptome ist die hyperchrome Anämie, die bei der Pellagra des Menschen nur gelegentlich beobachtet wird und darauf hindeutet, daß mangelhafte Zufuhr des Anämiefaktors bei ihrer Entstehung von ausschlaggebender Bedeutung ist. Zur Heilung der black tongue ist weiter ein bisher unbekannter Teilfaktor des B_2 Komplexes erforderlich, dessen Fehlen möglicherweise die Darmsymptome verschuldet (Rhoads Miller) sowie ein anderes Vitamin dieses Komplexes, der „Filtratfaktor" (Lepkovsky Jukes Koehn Elvehjem) (s. S. 87) der auch vom Menschen benötigt wird. Es handelt sich also bei der „black tongue" um eine komplexe Avitaminose, deren Entstehung durch Fehlen von PP Faktor Anämiefaktor Filtratfaktor Rhoads Miller (Anti-Sprue-)Faktor und wahrscheinlich von Karotin (Underhill Mendel) in der Nahrung bedingt ist.

Lediglich Zimmermann und Burack konnten beim Hund durch eine bestimmte Diät eine Erkrankung hervorrufen, die wahrscheinlich die reine PP Faktor Avitaminose darstellt (s u.) Leider haben diese Forscher keine Therapieversuche mit Nahrungsstoffen oder Vitamin konzentraten angestellt, so daß wir um etwas über Vorkommen und Eigenschaften des PP Faktors zu erfahren, auf die älteren Untersuchungen von Wheeler, Sebrell sowie Ruffin und Smith am Menschen zurückgreifen müssen.

Eigenschaften. Der PP Faktor ist, wie alle Teilfaktoren des B_2-Komplexes, wasserlöslich, hitze- und alkalibeständig Auch die verschiedenen Methoden der Nahrungsmittelkonservierung einschließlich des Pökelns verändern ihn nicht. Über seine chemische Natur wissen wir nichts

Nachweis. Der Gehalt der Nahrungsmittel an PP Faktor ist bisher nur annäherungsweise durch Ermittlung ihrer kurativen Wirksamkeit bei frischer menschlicher Pellagra oder bei „black tongue“ des Hundes festgestellt worden Da beide Krankheiten keine reinen PP Faktor Avitaminosen sind, haben die so gewonnenen Ergebnisse nur begrenzten Wert. Zuverlässigere Zahlen scheint das bisher nur wenig angewandte Verfahren von Ruffin und Smith zu liefern. Bei gesunden Menschen wird die Lichtempfindlichkeit durch Messung derjenigen Belichtungs dauer bestimmt, die bei bestimmter Stärke und Distanz der Lichtquelle zur Erzielung eines Erythems eben notwendig ist. Die Versuchsper sonen erhalten nun 5 Tage lang eine an PP Faktor arme, aber sonst vollwertige Kost In dieser Zeit entwickelt sich eine Lichtüberempfindlichkeit deren Betrag wie vorher gemessen wird. Dann wird der zu untersuchende Nahrungsstoff zugelegt enthält er ausreichend PP Faktor so muß nach 7—10 Tagen die Lichtempfindlichkeit ihren nor malen Ausgangswert wieder erreicht haben. — Außerordentlich wichtig und bisher zu wenig beachtet ist der Umstand, daß die Auswertung von Nahrungsmitteln hinsichtlich ihres Gehalts an PP Faktor nur dann brauchbare Werte liefert, wenn die Grunddiät keinen Mais (bzw Maisprodukte) und keinen Weizengrieß enthält, da in beiden Materialien pellagraerzeugende Stoffe (Proteine) vorhanden sind, die den PP Fak tor im Organismus unwirksam machen und so den Bedarf an PP Faktor erheblich steigern (Ballner, Chick Lucksch) Zufuhr von Mais und Weizengrieß kann die pellagraheilende Wirkung von Nahrungs stoffen, die an sich ausreichend PP Faktor enthalten, vollkommen ver hindern und so zu dem Fehlurteil verleiten, daß diese Nahrungsstoffe frei von PP Faktor seien.

Vorkommen. Sehr reich an PP Faktor und daher besonders geeignet für die Pellagraprophylaxe und therapie sind folgende Nahrungs mittel Rindsherz, Rindsniere Schweine- und Rindsleber (auch Leber extrakte wie Lilly 343 und Campolon) frisches und gepökeltes Rind fleisch, Hühnerfleisch, Hering Lachs Schellfisch, grüne Bohnen (auch konserviert) Erbsen Hefe Weizenkeimlinge. Etwas weniger, aber immer noch reichlich PP Faktor ist in Schweinefleisch, Maiskörnern Spinat, Erdnußmehl Wirsing Eigelb noch weniger in Salat, Grünkohl und Karotten enthalten. Die Angaben über den Gehalt des Eiklars an PP Faktor sind widersprechend. In Butter Speck, Zwiebeln, Reis Hafer und Maismehl findet sich PP Faktor nicht oder nur spurenweise.

Verhalten im Organismus. Wie sich erst in jüngster Zeit heraus gestellt hat, bedarf auch der PP Faktor ebenso wie der Anämiefaktor zum Wirksamwerden einer Aktivierung durch einen von der Magen und Duodenalschleimhaut abgesonderten Stoff von Enzym oder Hor

Wege kann durch Zufuhr großer Eisendosen erheblich beschleunigt werden (Biggam Ghalioungui) Man könnte sich denken, daß der PP Faktor beim Aufbau schwefel und eisenhaltiger Stoffwechsel katalysatoren mitwirkt, und daß zur Pellagraverhütung sowohl der PP Faktor wie Schwefel und Eisen erforderlich ist, doch wissen wir hierüber noch kaum etwas Ob wie oft vermutet wurde, der Pellagra schutzstoff für den Eiweißstoffwechsel eine ähnliche Rolle spielt, wie das Vitamin B_1 für den Kohlehydrathaushalt, ist bisher nicht sicher Wahrscheinlich ist nicht der PP Faktor sondern das H Vitamin der jenige Diätfaktor der regulierend in den Eiweißumsatz eingreift

Erscheinungen des Mangels an PP Faktor Allem Anschein nach ist die reine PP Faktor Avitaminose bisher nur beim Hund beobachtet worden Zimmermann und Burack sowie Zimmermann Cow gill und Fox haben dieses Krankheitsbild genau beschrieben, das deswegen interessant ist, weil seine Symptome in gleicher Ausprägung auch als Teilerscheinungen der menschlichen Pellagra auftreten. Sie bestehen in Magendarmsymptomen (Gastroenteritis mit Durchfällen und Blutungen) vor allem aber in schweren Schädigungen des Zentral nervensystems (Schwellung und Vakuolisierung der Vorderhornzellen Markscheidendegeneration im Bereich der Hinterstränge sowie der vorderen und hinteren Wurzeln) die sich in Ataxie Reflexstörungen und Lähmungen äußern Beim Menschen treten noch Lichtsensibilisie rungserscheinungen hinzu. Mehr wissen wir über die reine Pellagra schutzstoff Avitaminose nicht.

2. Der Pellagraschutzstoff der Ratte (Vitamin B_6) Die Unentbehr lichkeit des Vitamins B_6 ist bisher mit Sicherheit nur für die Ratte nachgewiesen da jedoch, wie oben gesagt, seine Identität mit dem PP Faktor nicht ausgeschlossen ist, soll es hier ebenfalls kurz beschrieben werden, um so mehr als wir schon recht genau über seine Eigenschaften und sein Vorkommen orientiert sind

Chemie. Das Vitamin B_6 ist zwar noch nicht rein, jedoch bereits in hochwirksamen weitgehend gereinigten Konzentraten hergestellt wor den (Birch György) Es enthält Stickstoff und ist vermutlich eine Base mit einer Hydroxylgruppe Durch Schwermetalle wird es nicht gefällt, wohl aber durch Phosphorwolframsäure. Es ist löslich in Wasser und Alkohol (nicht in Äther) dialysabel und beständig gegen Hitze und Alkali In saurer Lösung ist es adsorbierbar an Fullererde, wodurch es von dem Filtratfaktor (s u.) abgetrennt werden kann Durch Bestrahlung mit sichtbarem und UV Licht wird es zerstört (György Hogan Richardson) In tierischen und pflanzlichen Geweben kommt das Vitamin nur zum kleineren Teil in freier Form vor

der größte Teil (60—80%) ist an Eiweiß gebunden und wird erst nach Papainhydrolyse wasserlöslich.

Nachweis. Die Feststellung des B_6-Gehaltes von Nahrungsmitteln erfolgt so daß junge Ratten 6—8 Wochen lang eine Kost erhalten, die von den B Vitaminen nur B_1 sowie eine Zulage des zu prüfenden Materials enthält, und daß nach Eintritt vor Hautveränderungen, die meist von Wachstumsstillstand begleitet werden, eine Ratteneinheit Laktoflavin pro Tag zugelegt wird. Die Menge des täglich verfütterten Untersuchungsmaterials, die die Dermatitis heilt, wird als Ratteneinheit definiert (György)

Vorkommen. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über den Gehalt einiger Nahrungsmittel an B_6 Vitamin. Es geht aus ihr hervor daß B_2 und B_6-Gehalt nicht parallel gehen. Zwar ist Rindsleber das sowohl an B_2 wie B_6 reichste Nahrungsmittel doch enthält z. B Eiklar reichlich B_2 aber kein B_6 während umgekehrt Fischfleisch jeder Art, das praktisch B_2 frei ist, eine sehr gute B_6-Quelle darstellt Auch zwischen PP Faktor und B_6 Vitamin bestehen Unterschiede des Vorkommens. So enthält nach György Mais, Melasse und Rübensirup kaum PP Faktor aber reichlich B_6 Vitamin, umgekehrt Leberextrakt sehr viel PP Faktor und nur wenig B_6-Stoff Wie schon oben ausgeführt, ist die Realität dieser Unterschiede fraglich Bestätigungen der Befunde von György und Mitarbeitern bleiben abzuwarten. — Auch in Reiskleie, Hefe, ferner nach Chick Copping in Salat und Spinat kommt Vitamin B_6 vor Der Heileffekt von Maisöl und Leinöl bei Ratten pellagra beruht darauf daß Fette B_6 sparend wirken (Birch György) — Die verschiedenen Mehlarten sind B_6 arm. Zwei Drittel des im Getreide vorkommenden B_6 Vitamins finden sich in der Kleie und den Keimlingen (Copping)

B_6-Gehalt von Nahrungsmitteln in Ratteneinheiten (György)

pro 100 g frische Substanz

Rindsleber	550	Eiereiweiß	0
Rindsherz	150	Milch	10
Kalbfleisch	180	Lachs, Hering / Schellfisch	200
Rindsmuskel	100		
Hühnerfleisch	100	Schellfischleber	50
Weizenkeimlinge	500		

Bedarf Sofern beim Menschen überhaupt ein Bedarf an B_6 Vitamin vorhanden ist, kann angenommen werden, daß er größenordnungsmäßig dem an B_2 Vitamin entspricht, also etwa 150 Ratteneinheiten beträgt.

Verhalten im Organismus. Wir wissen darüber nur daß das Vitamin im Blut nicht nachweisbar ist, aber mit dem Harn (Helmer) und der Milch ausgeschieden wird. Die Augenlinse ist B_6 frei.

Physiologie. Auch das B_6 Vitamin steht wie der PP Faktor in Beziehungen zum Schwefel und Eisenstoffwechsel was für die Identität beider Wirkstoffe sprechen könnte Bei Rattenpellagra ist der Gluta thiongehalt von Leber und Blut vermindert. Verfütterung von Cystein oder Glutathion allein, ohne Zufuhr von B_2 Komplex bewirkt bei Pellagratieren sowohl Wachstum, wie Erneuerung des Haarkleides (Itter Orent McCollum) Durch Eisenmangel allein kann eine der Pellagra völlig gleichende Erkrankung bei Ratten hervorgerufen werden (Bliss Thomason)

Das B_6 Vitamin ist wahrscheinlich derjenige Stoff, auf dessen ver mehrten Verbrauch die bei körperlicher Arbeit eintretende Nebennieren hypertrophie zurückzuführen ist (Perjés) Einen Wachstumseffekt besitzt das reine B_6 Vitamin nicht (Halliday Evans) tritt bei Zufuhr B_6 haltiger Stoffe Wachstum auf so ist dies auf den meist mit dem B_6-Stoff gleichzeitig zugeführten Filtratfaktor zurückzuführen.

Erscheinungen des B_6 Mangels Die bei der Ratte zu beobachtenden Symptome der B_6 Avitaminose bestehen in der oben beschriebenen „Rattenpellagra mit symmetrischem Haarausfall (besonders an Ex tremitäten Kopf und in Brillenform um die Augen) und ebenso lokali sierter Dermatitis Ob die häufig gleichzeitig auftretenden Magendarm symptome und nervösen Störungen auch auf den B_6 Mangel zu beziehen sind, steht noch nicht fest.

Wichtig ist daß eine ätiologisch völlig andere Erkrankung die Eier eiweißdermatitis (wahrscheinlich eine Form der H Avitaminose) bei der Ratte fast die gleichen klinischen Symptome hervorruft, wie die Pellagra (Lease Parsons Norris Ringrose Gorter) was zu großer Verwirrung in der Vitaminliteratur geführt hat, um so mehr als H Mangel und toxische Eiweißwirkung auch in der mensch lichen Pellagra eine Rolle spielt

Literatur

Ballner Osterr Sanitätswesen 1910 Nr 17—20. — Barondes Am. Journ. Digest. Dis. a. Nutr 1936, 3, 330. — Birch György Harris Biochem. Journ. 1935 29 2930 — Chick Lancet 1933 II, 341. — Gorter Z. Vitaminf 1936, 5 1 — Lucksch Med. Klin. 1937 159; Z. klin. Med. 1936, 32, 130. — Petri Acta path. scand. 1936 13 350 — Sebrell Publ. Health Rep. 1934 49 754 — Spies Arch. int. Med. 1923 52, 945; Journ. Am. Med. Assoc. 1935, 104 1377 — Ders. und Mitarb., Journ. Am. Med. Assoc. 1933 100, 144 — Sydenstricker und Mitarb., Am. Journ. Med. Sci. 1936, 192, 1 — Smith Ruffin Am. Journ. Med. Sci. 1934 189 512.

III. Der Filtratfaktor (2. Pellagraschutzstoff)

Einleitung 1933 fanden Kline Keenan Elvehjem und Hart daß sich bei Hühnchen, die mit einer an sich vollwertigen, aber vorher 24 Stunden auf 120° erhitzten Diät ernährt werden eine charakteristi

sche Dermatitis mit Haarausfall und Wachstumsstillstand entwickelt. Man nannte diese Krankheit Hühnerpellagra wegen ihrer Ähnlichkeit mit der entsprechenden Mangelkrankheit der Ratte und identifizierte sie mit dieser, bis sich herausstellte, daß der Pellagraschutzstoff der Ratte, das Vitamin B_6 die Hühnerdermatitis nicht zu heilen vermag Vielmehr ist wie Lepkovsky und Jukes nachwiesen die Hühnerpellagra eine Avitaminose, die durch fehlende Zufuhr eines Diätfaktors hervor gerufen wird welcher sich in Hefe- und Leberextrakten findet und sich vom Vitamin B_6 dadurch unterscheidet, daß er bei Behandlung der Ex trakte mit Fullererde nicht an diese adsorbiert wird, sondern ins Filtrat übergeht (daher „Filtratfaktor genannt) Später ergab sich, daß der Filtratfaktor nicht nur für das Huhn, sondern auch für Ratte Hund und Mensch unentbehrlich ist Die Filtratfaktor Avitaminose der Ratte äußert sich in Wachstumsstillstand Blepharitis und Konjunktivitis (nicht Dermatitis!) beim Hund ist reichliche Zufuhr des Filtratfaktors zur Verhütung und Heilung der „black tongue (Hundepellagra) notwendig (Koehn Elvehjem) endlich konnten Fouts und Mitarbeiter mehrere Fälle menschlicher Pellagra durch Darreichung von Filtratfaktor Konzentraten heilen. Die auf Grund dieser Tatsachen er wogene Möglichkeit der Identität von PP Faktor und Filtratfaktor scheidet deswegen aus weil das Verbreitungsgebiet beider Vitamine ein verschiedenes und der PP Faktor ungleich hitzebeständiger als der Fil tratfaktor ist (Jukes Halliday Evans)

Chemisches. Der Filtratfaktor ist bisher nur in Lösung erhalten wor den. Er ist löslich in Wasser, Äthyl und Amylalkohol wird durch Phos phorwolframsäure nicht gefällt, ist resistent gegen Oxydationsmittel und Belichtung wird aber zerstört durch längeres Erhitzen auf 120° und Erwärmen mit Alkali. Er kommt, abweichend vom Vitamin B_6 in der Natur stets in freier leicht löslicher Form vor

Bestimmung Der Filtratfaktor wird am Hühnchen ausgewertet Ein Zehntel derjenigen Vitaminmenge, die notwendig ist um bei täglicher Verfütterung an ein drei Wochen altes, 6 Tage mit der oben erwähnten erhitzten Mangeldiät ernährtes Hühnchen optimales Wachstum zu garantieren (Versuchsdauer 13—15 Tage) wird als Einheit bezeichnet (Jukes)

Vorkommen. Über den Gehalt der Nahrungsmittel an Filtratfaktor gibt folgende Tabelle (im wesentlichen nach Jukes) Auskunft Aus ihr geht hervor daß zwischen dem Vorkommen der beiden Pellagra schutzstoffe (PP Faktor und Filtratfaktor) Unterschiede bestehen so enthalten Lachs Rindfleisch und Weizenkeimlinge viel PP und wenig Filtratfaktor während das Umgekehrte bei den Erbsenarten, vor allem der chinesischen Erbse (cow pea Vigna sinensis) der Fall ist.

sche Dermatitis mit Haarausfall und Wachstumsstillstand entwickelt. Man nannte diese Krankheit Hühnerpellagra wegen ihrer Ähnlichkeit mit der entsprechenden Mangelkrankheit der Ratte und identifizierte sie mit dieser, bis sich herausstellte, daß der Pellagraschutzstoff der Ratte, das Vitamin B_6 die Hühnerdermatitis nicht zu heilen vermag Vielmehr *ist wie* Lepkovsky *und* Jukes *nachwiesen, die Hühnerpellagra* eine Avitaminose, die durch fehlende Zufuhr eines Diätfaktors hervor gerufen wird welcher sich in Hefe- und Leberextrakten findet und sich vom Vitamin B_6 dadurch unterscheidet, daß er bei Behandlung der Ex trakte mit Fullererde nicht an diese adsorbiert wird sondern ins Filtrat übergeht (daher „Filtratfaktor' genannt) Später ergab sich daß der Filtratfaktor nicht nur für das Huhn sondern auch für Ratte, Hund und Mensch unentbehrlich ist. Die Filtratfaktor Avitaminose der Ratte äußert sich in Wachstumsstillstand, Blepharitis und Konjunktivitis (nicht Dermatitis!) beim Hund ist reichliche Zufuhr des Filtratfaktors zur Verhütung und Heilung der black tongue" (Hundepellagra) notwendig (Koehn Elvehjem) endlich konnten Fouts und Mitarbeiter mehrere Fälle menschlicher Pellagra durch Darreichung von Filtratfaktor Konzentraten heilen Die auf Grund dieser Tatsachen er wogene Möglichkeit der Identität von PP Faktor und Filtratfaktor scheidet deswegen aus weil das Verbreitungsgebiet beider Vitamine ein verschiedenes und der PP Faktor ungleich hitzebeständiger als der Fil tratfaktor ist (Jukes Halliday Evans)

Chemisches. Der Filtratfaktor ist bisher nur in Lösung erhalten wor den Er ist löslich in Wasser Äthyl und Amylalkohol, wird durch Phos phorwolframsäure nicht gefällt, ist resistent gegen Oxydationsmittel und Belichtung wird aber zerstört durch längeres Erhitzen auf 120° und Erwärmen mit Alkali. Er kommt, abweichend vom Vitamin B_6 in der Natur stets in freier leicht löslicher Form vor

Bestimmung Der Filtratfaktor wird am Hühnchen ausgewertet. Ein Zehntel derjenigen Vitaminmenge, die notwendig ist, um bei täglicher Verfütterung an ein drei Wochen altes 6 Tage mit der oben erwähnten erhitzten Mangeldiät ernährtes Hühnchen optimales Wachstum zu garantieren (Versuchsdauer 13—15 Tage) wird als Einheit bezeichnet (Jukes)

Vorkommen. Über den Gehalt der Nahrungsmittel an Filtratfaktor gibt folgende Tabelle (im wesentlichen nach Jukes) Auskunft. Aus ihr geht hervor daß zwischen dem Vorkommen der beiden Pellagra schutzstoffe (PP Faktor und Filtratfaktor) Unterschiede bestehen so enthalten Lachs Rindfleisch und Weizenkeimlinge viel PP und wenig Filtratfaktor während das Umgekehrte bei den Erbsenarten vor allem der chinesischen Erbse (cow pea Vigna sinensis) der Fall ist.

Filtratfaktor-Gehalt verschiedener Nahrungsmittel
in Einheiten pro 100 g frischer Substanz

Rindsleber	1000	Erbsen (cow peas, split peas)	125—160
Rindfleisch	65—70	Bohnen, grüne und weiße	0
Lachs, konserviert	60	Zwiebeln	0
Eiklar, gekocht	0—10	Wirsingkohl	60
Eigelb, gekocht	400	Reis	30
Eigelb getrocknet	750	Reiskleie	190
Milch	80	Mais und Maismehl	60
Magermilchpulver	300—400	Weizenmehl (Vollkorn)	80
Kasein	0	Gerstenmehl (Vollkorn)	70
Bäckerhefe	1500—1800	Haferflocken	80
Brauereihefe	1100—1800	Erdnußmehl	850
Karotten	0	Sojabohnenmehl	60—140
Büchsenschoten	0	Weizenkeimlinge, entfettet	70

Bedarf Der tägliche Bedarf des Menschen an Filtratfaktor ist nicht bekannt. Er dürfte nach dem Filtratfaktorgehalt der Durchschnitts nahrung auf etwa 300 bis 400 Einheiten zu schätzen sein.

Über die physiologische Bedeutung des Filtratfaktors beim Menschen wissen wir nichts Es handelt sich bei diesem Vitamin wahrscheinlich um einen Stoffwechselkatalysator (Wachstumswirkung!) Die Erfor schung seiner klinischen Anwendbarkeit, die sich bisher nur auf die Pellagra erstreckt, steht noch ganz in den Anfängen.

Literatur

Jukes Journ. Biol. Chem. 1937 117 11 — Fouts Lepkovsky Helmer Jukes Proc. Soc. Exp Biol. 1937 35

IV Der Anämiefaktor („Extrinsic factor" Castle, Hämogen Reimann)

Einleitung. Nachdem erstmalig Guha und Mapson nachgewiesen hatten, daß die die experimentelle Rattenpellagra fast stets begleitende hyperchrome Anämie durch das Fehlen eines besonderen Vitamins in der Diät hervorgerufen wird wurde 1932 von Castle und Strauss die Feststellung gemacht, daß dieses antianämische Vitamin auch in der menschlichen Pathologie eine große Rolle spielt, insofern als alle Arten hyperchromer Anämien, die beim Menschen vorkommen auf einen Ausfall der Funktion des Anämiefaktors beruhen und daß dessen Wir kungsmechanismus von dem aller anderen Vitamine verschieden ist. Die für die ganze weitere Anämieforschung entscheidende Entdeckung von Castle, wonach der Anämiefaktor nicht als solcher sondern erst nach Kuppelung an einen von der Magenwand abgesonderten hormonartigen „endogenen Faktor im Organismus seine Wirkung entfaltet und in der Leber gestapelt wird, ergab zwei Möglichkeiten für die Entstehung hyperchromer Anämien nämlich einmal das Fehlen des endogenen Fak tors bei ausreichender Zufuhr des Anämiefaktors und zweitens unzu

reichendes Angebot des Anämiefaktors bei *erhaltener Produktion des* endogenen Magensaftprinzips Der erstgenannte Modus führt zur Entstehung der echten perniziösen Anämie, die also keine eigentliche Avitaminose darstellt der zweite, uns hier allein interessierende Weg hat — meistens im Verein mit einem Fehlen der übrigen Teilfaktoren des *B_2 Komplexes — die Entstehung von megalozytären,* hyperchromen, durch Hefe heilbaren Anämien zur Folge, die unter den verschiedensten Bedingungen entweder allein oder (meistens) gemeinsam mit den anderen Symptomen des B_2 Komplexmangels in Erscheinung treten Neuerdings hat sich allerdings herausgestellt, daß es mehrere anti anämisch wirksame Diätfaktoren gibt (s Abschnitt V) Ein Eingehen auf die Physiologie des durch Wechselwirkung von Magensaft- und Anämiefaktor entstehenden Antiperniziosaprinzips des sog Anahämins (Dakin West), und die ihm zugeordnete Mangelkrankheit, die perniziöse Anämie würde den Rahmen dieses Buches überschreiten Wir beschäftigen uns im folgenden nur mit dem Anämiefaktor als solchem und den Erscheinungen die sein Fehlen in der Nahrung (bei normaler Magensaftproduktion) auslöst.

Aus der Tatsache daß nur solche Materialien durch Inkubation mit Magensaft Perniciosawirksamkeit gewinnen die reich an Vitamin B_2 sind, haben Castle und Strauss auf eine Identität des Anämiefaktors mit dem Vitamin B_2 geschlossen. Seit der komplexe Charakter dieses Vitamins erwiesen ist, hat man die Identitätsfrage wiederholt geprüft und festgestellt, daß der in verschiedenen Nahrungsstoffen vorkommende Anämiefaktor von dem wachstums- und pellagra wirksamen Anteil des B_2 Komplexes gleicher Herkunft verschieden ist (Eiereiweiß Wills Naish, Hefe Diehl Kühnau, Leber Block Farqhar) Immerhin beweist die Gemeinsamkeit des Vorkommens von Anämiefaktor und übrigen B_2 Komponenten, sowie die sehr häufige Kombination hyperchromer Anämien mit anderen Erscheinungen des B_2 Komplexmangels daß der Anämiefaktor in nahen Beziehungen zu den anderen Faktoren des B_2 Komplexen steht.

Chemie. Der chemische Charakter des Hämogens ist unbekannt. Wir wissen nur daß er nicht Eiweißnatur besitzt, löslich in Wasser 80proz. Alkohol und Azeton und im Gegensatz zu dem schon durch Erhitzen auf 80° *zerstörbaren Antiperniziosastoff sehr hitzebeständig ist, auch bei* alkalischer Reaktion (Reimann)

Nachweis. Der Nachweis des Anämiefaktors ist nicht auf direktem Wege, sondern nur mit Hilfe des Castleschen Grundversuchs also durch Umwandlung in das Antiperniziosaprinzip möglich. Dessen Testierung erfolgt am besten am perniziosa kranken Menschen durch Feststellung derjenigen Menge, die bei täglicher (möglichst parentoraler)

Darreichung nach 3—9 Tagen eine Retikulozytenkrise von bestimmtem, aus der bei Versuchsbeginn nach der Riddleschen Formel ermittelten Erythrozytenzahl zu errechnendem Ausmaß hervorruft. Die bisher gemachten Versuche, das Antiperniziosaprinzip im Tierversuch auszuwerten, sind wenig erfolgreich gewesen weil die hierzu benutzten experimentellen megalozytären Anämien des Huhnes der Taube und der Ratte keine völligen Analoga der menschlichen Perniziosa sind. Neuerdings wird das gesunde Meerschweinchen das auf Zufuhr des Antiperniziosastoffs mit Retikulozytose reagiert, als Testobjekt für diesen empfohlen (Jacobson) Alle diese Tests auch der am Menschen kranken daran daß die Retikulozytenkrise keine für den Antiperniziosastoff spezifische Reaktion darstellt Aus diesem Grunde vorgeschlagene andere Testreaktionen (z. B der Methämoglobintest von Duesberg) haben sich aber nicht bewährt. Am aussichtsreichsten erscheint es vorläufig noch die durch den Anämiefaktor bewirkte Leukozytose als Testobjekt zu benutzen (Dedichen) doch bedarf die darauf basierte Bestimmungsmethode noch genauerer Durcharbeitung Sichere quantitative Angaben über den Gehalt der Nahrungsmittel und den Bedarf des Menschen an Anämiefaktor lassen sich daher zur Zeit noch nicht machen.

Vorkommen Der Anämiefaktor findet sich vor allem in der Hefe in Muskulatur und Leber hier in weit größerer Menge als der fertige Antiperniziosastoff (Reimann) der wahrscheinlich präformiert überhaupt nicht in der Leber vorkommt sondern erst durch postmortale Autolysevorgänge unter Mitwirkung der Hämogenase der Leber gebildet wird (s u.) Auch die therapeutisch verwendeten Leberextrakte enthalten den Anämiefaktor wenn auch anscheinend nicht so reichlich, wie Volleber Er findet sich ferner im Hühnerei, und zwar speziell im Eiklar ferner in Malzextrakten, Gerste, Weizenkeimlingen, Weizengrieß und Reiskleie (Singer Miller Rhoads Ungley Castle) Wird der Gehalt der Hefe an Anämiefaktor = 100 gesetzt, so ist der der Leber = 100—200 der von Muskelfleisch = 5 der eines Hühnereis = 25 (Reimann Fritsch Bomskov) Auch Niere und Gehirn enthalten Hämogen (Castle) jedoch kein Anahämin (Dakin Ungley West) das auch in Hefe, Muskulatur und Hühnerei fehlt. Die gelegentlich beobachteten Erfolge von Hefedarreichung bei Perniziosa (Goodall Ungley) beruhen wohl darauf daß der Magensaft in diesen Fällen doch etwas endogenen Faktor enthielt —Die von Greenspon aufgestellte Theorie, daß der „extrinsic factor" von Castle gar nicht existiere ist von Ungley und Moffett Fitz Hugh und Kreskoff sowie von Castle und Ham experimentell einwandfrei widerlegt worden.

Verhalten im Organismus. Das mit der Nahrung zugeführte Hämogen

wird beim Menschen im Magen und Duodenum durch den endogenen Magensaftfaktor in das perniziosawirksame Anahämin verwandelt und als solches entweder sofort für die Bedürfnisse des Organismus verwendet oder aber nach Resorption in den Organen gespeichert. Diese Speicherung findet jedoch nicht unmittelbar sondern erst nach Rückverwandlung in Hämogen statt dieses ist demnach als die Stapelform das Anahämin als die Aktivform des Antiperniziosaprinzips zu betrachten (R e i m a n n) Nach den Untersuchungen von R o t h ist auch in der Leber dem klassischen Fundort des Anahämins (Antiperniziosaprinzips), dieses nicht präformiert, sondern nur in Gestalt seiner Vorstufe, des Hämogens enthalten. Von dem in der Leber gestapelten Hämogen wird intra vitam jeweils gerade soviel wie zur Aufrechterhaltung der normalen Hämopoese notwendig ist, durch einen lebereignen Wirkstoff der mit dem „intrinsic factor" des Magens wesensgleich ist und von R e i m a n n Hämogenase genannt wird, in das eigentliche Antiperniziosaprinzip (Anahämin) umgewandelt. Die großen Anahäminmengen die sich in der Leber geschlachteter Tiere und in Leberextrakten finden, verdanken ihr Dasein lediglich einer postmortal (autolyseähnlich) gesteigerten Hämogenasewirkung Es bestehen demnach weit gehende Parallelen zwischen dem Hämogen Anahämin Haushalt und dem Glykogen-Glukose-Haushalt der Leber: das Hämogen — die Stapelform des Antiperniziosaprinzips — steht zu der zugehörigen Aktiv und Transportform, dem Anahämin im gleichen Verhältnis wie das Glykogen zur Glukose (R e i m a n n) Die übrigen hämogenhaltigen Organe (Muskulatur Niere Gehirn) enthalten keine Hämogenase, in ihnen wird also Hämogen lediglich deponiert, aber nicht in Anahämin verwandelt. Über den chemischen Mechanismus der Umwandlung von Hämogen in Anahämin ist noch nichts Sicheres bekannt. Die Problematik dieses Vorganges wird noch dadurch vergrößert, daß es nach neuesten Feststellungen mehrere Stoffe mit Perniziosawirksamkeit gibt (D a k i n U n g l e y W e s t) und die Perniziosa wahrscheinlich eine *komplexe Mangelkrankheit ist* (*S u b b a r o w J a c o b s o n*) — Das Hämogen wird unter normalen Verhältnissen — anscheinend ausschließlich in Form des fertigen Antiperniziosastoffs — mit dem Harn ausgeschieden (L e i n e r, W a k e r l i n S i n g e r W e c h s l e r) bei der Kuh auch in die Milch hinein abgesondert (R o m i n g e r) und tritt durch die Plazenta, die beim Menschen reichlich Antiperniziosaprinzip enthält (M a c h) in den fötalen Organismus über wo es in der Leber gestapelt wird (B e r g l u n d) Bei Perniziosa verschwindet das Hämogen bzw Anahämin aus der Leber und aus dem Harn, ist jedoch sofort nach Beginn der Lebertherapie wieder im Harn nachweisbar (S i n g e r) Ebenso wie beim Menschen, vollzieht sich die Bindung des Anämiefaktors im

Magendarmkanal des Schweins Es läßt sich daher beim Schwein durch eine Diät, die den Anämiefaktor nicht enthält, ein Krankheitsbild er zeugen das der menschlichen Sprue oder perniziösen Anämie weitgehend gleicht bei dem es sogar zum Verschwinden des endogenen Faktors im Magensaft kommen kann (Miller Rhoads) Der Hund dagegen pro duziert überhaupt keinen endogenen Faktor (Singer, Richter Ivy Meyer) und verwertet den Anämiefaktor direkt zur Blutbildung es gibt daher beim Hund kein Perniziosa Analogon und die Anämie bei „black tongue" ist eine echte Anämiefaktor Avitaminose Beim Meer schweinchen wiederum bewirkt Entziehung des Anämiefaktors Ge wichtssturz und schnellen Tod während die Anämie in den Hintergrund tritt (Miller Rhoads)

Erscheinungen des Mangels an Anämiefaktor Die einzige Funktion, die mit Sicherheit dem Anämiefaktor zugeschrieben werden kann ist sein Einfluß auf die Blutbildung Er ist die Muttersubstanz des durch die Einwirkung des Magensaftprinzips gebildeten „Reifungsstoffs", der den embryonalen Blutbildungstyp in den definitiven verwandelt. Nach der heute im allgemeinen geltenden Theorie bestehen die Folgen, die aus einem Fehlen dieses Reifungsstoffs im Organismus oder seiner Vor stufe in der Nahrung resultieren in einem Rückschlag der Erythropoese in den embryonalen Modus in einer Ausschwemmung biologisch minder wertiger kurzlebiger Megalozyten in einer kompensatorischen Ver größerung des erythropoetischen Apparates und seiner Tätigkeit (Er satz des gelben durch rotes Knochenmark, Überproduktion kurzlebiger Zellen) und endlich in einer verstärkten Beanspruchung der blutzerstö renden Mechanismen. Es kommt ferner zu einer „Knochenmarkssperre die sich in einer Verminderung der Blutretikulozyten trotz verstärkter Knochenmarkstätigkeit äußert, obwohl normalerweise Retikulozyten zahl des Blutes und Aktivität des Knochenmarks parallel gehen. Wird nun der Anämiefaktor oder (bei Perniziosa) der fertige Antiperniziosa stoff zugeführt, so wird die Knochenmarkssperre beseitigt und es kommt zu einer Retikulozytenausschwemmung die aber nur kurze Zeit dauert, da gleichzeitig die gesteigerte Knochenmarkstätigkeit und damit die Retikulozytenproduktion auf ein physiologisches Maß zurückgeführt wird. Hand in Hand damit geht eine auch qualitative Normalisierung der Erythrozytenproduktion und eine Überleitung des verstärkten und abwegigen Blutabbaues in normale Bahnen.

Auch auf die Granulopoese übt das Hämogen bzw Anahämin einen deutlichen Einfluß aus Es ist längst bekannt, daß hyperchrome Anämien vom Perniziosatyp meist von Leukopenie begleitet sind. Zufuhr des Antiperniziosaprinzips ruft bei Mensch und Tier (besonders beim Schwein) eine neutrophile Leukozytose hervor (Powers van Doren

Dedichen) Bei Fehlen des Hämogens in der Nahrung tritt eine Hemmung der Granulopoese ein die so weit gehen kann, daß ein Krankheitsbild vom Typus der Agranulozytose entsteht (s u.)

Literatur

Castle Science 1935 82, 159 — Dakin Ungley West Journ. Biol. Chem. 1935 115 771. — Dedichen Acta med. scand. 1936, 90 195; ebd. Suppl. 1936, 78 250. — Powers van Doren Journ. Clin. Invest. 1935 14, 649 — Reimann u. Mitarb., Z. klin. Med. 1936, 129 659 — Roth Klin. W 1936 1431. — Singer Wechsler Klin. W 1936, 668

V Weitere Teilfaktoren des Vitamin-B_2-Komplexes (tropenanämie-, ziegenmilchanämie-, sprue- und kataraktverhütender Faktor)

Mit fortschreitender Erkenntnis vom Wesen der Krankheiten die durch mangelhafte Zufuhr von B_2 Komplex entstehen, wird es immer wahrscheinlicher daß an der Hervorbringung der physiologischen Wirkungen diese Komplexes außer den eben beschriebenen Vitaminen noch andere beteiligt sind, von denen wir allerdings noch so gut wie nichts wissen In Analogie zu der in letzter Zeit festgestellten Vielheit per niziosawirksamer Leberstoffe hat sich ergeben, daß es innerhalb des B_2 Komplexes nicht einen sondern mehrere Diätfaktoren gibt, die zur Anämieverhütung notwendig sind. So beruht die megalozytäre Tropenanämie und die ihr wesensgleiche experimentelle megalozytäre Hunde- und Affenanämie — Krankheiten, die ursprünglich auf fehlende Zufuhr von Hämogen (extrinsic factor) bei erhaltener Produktion des Castleschen Magensaftfaktors zurückgeführt wurden die jedoch auf Zufuhr von Anahämin nicht ansprechen (Miller Rhoads Wills) — auf unzureichendem Gehalt der Nahrung an einem Vitamin, das im Gegensatz zum Hämogen und Anahämin aus seinen Lösungen durch Sättigung mit Ammonsulfat nicht ausgefällt wird Dieses Vitamin ist hitzebeständig alkohollöslich und findet sich in Hefe, Weizenkeimlingen Gerste und Leber speziell in Leberextrakten wie Campolon (Napier Wills Clutterbuck Evans) Zu seiner Aktivierung ist offenbar, anders als beim Hämogen kein Magensaftprinzip notwendig da Hefeextrakte, die ausschließlich diesen Anämiefaktor enthalten, auch bei parenteraler Applikation wirksam sind Jedoch wirkt der Tropenanämiefaktor nur optimal wenn gleichzeitig Hämogen bzw Anahämin zugeführt wird. — Eine zweite alimentär bedingte, durch Anahämin nicht beeinflußbare Anämieart, die Ziegenmilchanämie und ihr tierisches Analogon die Rattensprue (Rominger Bomskov) wird im wesentlichen durch unzureichende Zufuhr eines Diätfaktors hervor gerufen der in der Leber und im menschlichen Harn aber nicht in der Milch vorkommt, nämlich des gelben Farbstoffs Uropterin (Koschara) eines Purinderivats der Formel $C_{19}H_{18}O_6N_{16}$

Dieses Uropterin ist identisch mit dem von Wieland entdeckten Xanthopterin, dem gelben Farbstoff des Zitronenfalters, der auch in andren Schmetterlingen und Insekten (Wespen, Bienen Zikaden) vorkommt. Uropterin (Xanthopterin) findet sich auch sonst in der Natur so im Kaninchen und Pferdeharn, in menschlichen Fäzes, im Heu (von deutscher Luzerne). Dagegen fehlt es in Milch, Hefe, Weizenmehl. Es ist ein rotgelber Farbstoff der je nach der Azidität seiner Lösungen verschieden fluoresziert (in stark mineralsaurer Lösung rot, in schwach saurer gelbgrün in neutraler blau, in alkalischer grün). Er gibt die Murexidprobe, ist reversibel redu zierbar und bildet ein charakteristisches Bariumsalz. In Wasser und Alkohol ist er schwer löslich, leichter in Säuren und Alkalien. Gegen Licht ist er im Gegensatz zum Laktoflavin sehr beständig

Das Fehlen dieses Faktors in der Kost wirkt aber nur dann anämie produzierend, wenn gleichzeitig die Eisenzufuhr unzureichend ist Ziegenmilchanämie und Rattensprue sind also kombinierte Mangelkrank heiten. Das Uropterin scheint auch für die Perniziosaverhütung mit erforderlich zu sein offenbar ist der nach Subbarow und Jacobson neben Anahämin zur Perniziosaheilung notwendige Purinkörper nichts anderes als Uropterin dafür spricht, daß der von Laland und Klem isolierte, vom Anahämin verschiedene perniziosawirksame Leberstoff den Charakter eines gelbroten Farbstoffs besitzt. Es ist ferner wahr scheinlich, daß das die Rattensprue heilende Uropterin identisch ist mit dem noch nicht näher bekannten, für die normale Darmfunktion beim Menschen erforderlichen Vitamin, dessen Ausfall zu Diarrhöen mit Fett stühlen, sowie zu Entzündungen an Darm und Mundschleimhaut führt und wesentlich am Zustandekommen des Krankheitsbilds der Sprue beteiligt zu sein scheint. Das außerordentlich häufige Zusammentreffen von Sprue und hyperchromer Anämie und die Heilwirkung von Leber und Leberextrakten bei Sprue war der Anlaß dafür, daß man den Anä miefaktor und den Sprue verhütenden Faktor bis in die jüngste Zeit für identisch hielt. Erst neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß das nicht der Fall ist, da bei der handelsüblichen Anreicherung des Antiperni ziosaprinzips in Leberextrakten das sprue-verhütende Vitamin teilweise verloren geht (Rhoads Miller) Es kommt auch in der Hefe vor Ob es noch andere Funktionen im Körper erfüllt wissen wir nicht. Auch von einem weiteren wahrscheinlich ebenfalls für den Menschen bedeut samen Teilfaktor des B_2 Komplexes dem kataraktverhütenden Vitamin, ist wenig mehr als seine Existenz bekannt. Mangelhafte Zufuhr von B_2 Komplex bewirkt bei Ratten in einem je nach der Zusammensetzung der Grunddiät verschieden hohen Prozentsatz der Fälle Linsentrübung und Entwicklung von Hornhautentzündungen neben Wachstumsstillstand (Day und Mitarbeiter Sen Das Guha Guida Yudkin v Drigalski) Diese Augensymptome sind nicht durch A Vitamin heilbar Daß es sich hier um eine fehlende Zufuhr eines spezifischen Diätfaktors handelt, konnte Bourne und Pyke zeigen. Die durch

Weise und Intensität miteinander kombinieren und in Form mehrerer verschiedener Krankheitsbilder auftreten können, die allerdings durch fließende Übergänge miteinander verbunden sind. Zum Verständnis des Zustandekommens dieser Krankheitsbilder und zur Beurteilung des Indikationsbereichs der Vitamin B_2* Therapie ist es notwendig, die Einzelsymptome der B_2* Mangelkrankheiten kennen zu lernen, von denen manche auch für sich als Zeichen einer B_2* Hypovitaminose auftreten.

I Die im Verlauf der verschiedenen B_2* Avitaminoseformen auftretenden **Magendarmsymptome** verdienen deswegen besonderes Interesse, weil sie nicht nur Folge, sondern auch Ursache eines B_2* Mangels sein können. Es ist bekannt, daß Pellagra und megalozytäre Anämien sich im Anschluß an Erkrankungen des Magendarmtrakts, insbesondere solchen die mit anhaltenden Durchfällen verbunden sind, entwikkeln, das gilt auch für die sogenannte Rattensprue (R o m i n g e r) die ohne besondere Vitaminzufuhr dadurch geheilt werden kann, daß die Durchfälle durch Röstbrotfütterung beseitigt werden. In diesen Fällen verhindern die Durchfälle auch bei ausreichender Vitaminzufuhr die Resorption des B_2 Komplexes und sind somit die Ursache der sich entwickelnden Avitaminose Auf Grund der Tatsache, daß der B_2 Mangel seinerseits schon frühzeitig Magendarmstörungen zur Folge hat, kann sich ein unter Umständen lebensbedrohlicher Circulus vitiosus entwickeln. Im Einzelfall ist es oft unmöglich mit Sicherheit zu entscheiden, ob eine Magendarmaffektion Ursache oder Folge einer gleichzeitig vorhandenen B_2* Avitaminose ist man kombiniert dann zweckmäßig die Vitamintherapie (parenterale Darreichung von Leberextrakt in hohen Dosen) mit einer symptomatischen Behandlung der Magendarmstörung Die auf einem B_2* Mangel beruhenden gastrointestinalen Symptome sind sehr verschiedenartig Ein Anzeichen chronischer B_2 Unterzufuhr ist das mehr oder weniger vollständige V e r s c h w i n d e n d e r M a g e n s a l z s ä u r e welches z. B bei Pellagra in fast 100 % aller Fälle gefunden (K i n g) aber auch für sich allein als Zeichen suboptimaler B_2 Versorgung z. B bei der nordschwedischen Landbevölkerung beobachtet wird (S c h i ö d t, O d i n) Achylie läßt sich experimentell bei Schweinen durch B_2* arme Kost erzeugen (M i l l e r R h o a d s) Bei Ratten sind multiple D a r m b l u t u n g e n ein charakteristisches Symptom wahrscheinlich spielt auch in der Genese menschlicher Darmblutungen und geschwüre ein Defizit an B_2 Komplex eine Rolle (S c h i ö d t) Auch bei Pellagra werden häufig blutige Stühle beobachtet. Bei langdauernder Unterzufuhr von B_2 Komplex beim Menschen kommt es außer zu pellagraartigen Hautveränderungen auch zu entzündlichen Veränderungen der Gallenblase und der Gallenwege (W e l l e r) Vor

allem ist der B_2 Komplex für die normale Funktion der Dickdarm schleimhaut unentbehrlich. Fehlende Zufuhr *oder Resorption* von B_2 Komplex ist eine der Hauptursachen für die Entstehung der chronischen Colitis ulcerosa, die sich sehr häufig (60% der Fälle) sekundär infolge einer auch röntgenologisch faßbaren Resorptionsstörung im Dünndarm entwickelt (Mackie) Die außerordentlich häufige Kombination von Colitis ulcerosa mit anderen typischen B_2* Mangelsymptomen (Stomatitis, Glossitis, pellagrösen Hautveränderungen, Anämie, bei Kindern Wachstumsstillstand) weist auf die ursächliche Bedeutung des B_2* Mangels für die Entstehung der Dickdarmerkrankung hin. Diese wird durch intramuskuläre oder intravenöse Injektionen von Leber extrakt, der gleichzeitig auch die anderen Mangelsymptome beseitigt, *überraschend schnell und günstig* beeinflußt (Mackie Lichtenstein) Perorale Leber oder Hefegaben sind wegen der Resorptionsstörung häufig erfolglos Die Colitis ulcerosa *ist aber nur eine besondere* Erscheinungsform der durch B_2* Mangel bedingten Darmaffektion, die sich auch *in profusen*, anhaltenden Durchfällen und Störungen der Fettresorption äußern kann Die Stühle gären dann stark, sind blasig gelb und meistens fetthaltig (Steatorrhöe) Diese „Fettdiarrhöen sind ein klassisches Symptom des B_2* Mangels und als solches ein Bestandteil der Krankheitsbilder der Sprue, Cöliakie und Ziegenmilchanämie, auch bei Pellagra werden sie häufig beobachtet (Neusser Morawitz Manoke, Nauck) Bei Hunden und Schweinen lassen sich durch B_2* Entzug Fettdiarrhöen experimentell *erzeugen* (*Miller Rhoads*) Wahrscheinlich beruhen manche als rein pankreatogen gedeuteten Fettdiarrhöen beim Menschen in Wirklichkeit *auf einem* B_2* Mangel und *sind dementsprechend zu behandeln.*

II. Bei den Erkrankungen, in deren Genese der B_2* Mangel eine Rolle spielt, finden sich fast regelmäßig **Veränderungen der Zunge und Mundschleimhaut.** Ein Frühsymptom der B_2* Avitaminose beim Menschen ist die hypertrophische Entzündung des vorderen Zungendrittels (Erdbeerzunge) die beim Fortschreiten der Erkrankung meistens in eine diffuse Glossitis mit schmerzhaften aphthösen, bisweilen grangränösen Geschwüren übergeht und schließlich zur glatten Atrophie führt. Derartige *Zungenveränderungen finden sich sowohl als selbständige Er*krankung (Heß Thaysen) wie als Begleitsymptom des chronischen Alkoholismus (einer häufigen Ursache sekundärer B_2* Avitaminosen Spies Blankenhorn), der Colitis ulcerosa (Mackie) Sprue, Pellagra und perniziösen Anämie. (Im letzteren Falle ist allerdings die Frage, wieweit die Huntersche Zunge auf einem B_2* Mangel beruht, noch nicht ganz geklärt.) Sie lassen sich weiter in genau gleicher Form, wie beim Menschen experimentell an Hunden und Ratten durch

B_2-freie Diät hervorrufen (Findlay, Hutter Middleton Steenbock Rhoads Miller) und haben der Hundekrankheit, die als gleichzeitiges Analogon der Pellagra Sprue und Perniziosa des Menschen aufzufassen ist, den Namen „black tongue" eingetragen Die bei lange fortgesetzter Zufuhr von einer an allen B-Vitaminen armen Kost beim Menschen auftretende Glossitis wird durch B_2-Präparate aus Hefe oder Leber schnell geheilt (Elsom Miller Rhoads) Fast stets treten gleichzeitig mit der Glossitis Entzündungen der Mundschleimhaut, des Lippenrots Zahnfleischs und Gaumens auf, meist eine herdförmige Stomatitis mit Aphthenbildung, Pigmentationen und Speichelfluß die sich diffus ausbreitet und später zu Nekrosen und Ulzerationen führt. Diese Stomatitis kommt als B_2-Mangelkrankheit sui generis vor· Aykroyd und Krishnan fanden sie, gleichzeitig mit Wachstumsstillstand, bei 50% der männlichen, 71% der weiblichen Insassen indischer Kinderheime und konnten sie durch tägliche Gaben von 28 g Trockenhefe (nativ oder autoklaviert) oder 42 g Trockenmagermilchpulver heilen wobei auch das Wachstum in Gang kam (ein Vitamin A Mangel lag also hier nicht vor s S 19) Ein gehäuftes Auftreten von Stomatitiden auf der Basis ungenügender B_2 Zufuhr besonders im Frühjahr fand auch Lucksch in den Notstandsgebieten des böhmischen Erzgebirges Noch häufiger ist die Stomatitis als Begleitsymptom des chronischen Alkoholismus, der Colitis, Pellagra und Sprue. Blankenhorn und Spies sahen in derartigen Fällen prompte Heilung der Stomatitis nach Verabreichung von Trockenhefe oder Leberextrakten (3mal täglich 25 g) oder von Weizenkeimlingen (4mal täglich 50 g) Ganz allgemein werden Stomatitiden beim Menschen, auch wenn sie nicht mit andren B_2-Mangelsymptomen kombiniert auftreten. z. B bei Scharlach, sowie Gingivitiden oder Alveolarpyorrhöen, die ebenfalls durch B_2-Mangel bedingt sein können, durch perorale Gaben von Hefe (z. B Levurinose) oder lokale Behandlung mit Hefebrei günstig beeinflußt (Schütte Lohmann Sprenger Waltner Widenbauer) Auch die Stomatitis läßt sich im Tierexperiment durch B_2-freie Ernährung hervorrufen. In ihrer schwersten Form tritt sie bei der sog „akuten black tongue" der Hunde in Erscheinung· sie weist dann eine auffallende, durch den gleichzeitigen Neutrophilenschwund noch unterstrichene Ähnlichkeit mit den Mundveränderungen bei menschlicher Agranulozytose auf (Miller Rhoads)

III. Die Feststellung der für die B_2-Avitaminose charakteristischen Hautveränderungen ist nicht einfach, da die Pellagra eine komplexe Mangelkrankheit ist und bei den anderen B_2-Mangelerkrankungen die Haut nur gelegentlich betroffen ist. Sicher ist immerhin, daß das Pellagra Erythem, eine (auch bei Colitis ulcerosa auftretende) streng

symmetrisch lokalisierte Dermatitis, in deren Gefolge sich Pigmentierungen Hautatrophien, follikuläre Hyperkeratosen entwickeln, ein echtes B_2* Mangelsymptom ist. Bei Fehlen anderer Hautveränderungen deuten Haarausfall und Nageldefekte auf einen latenten B_2* Mangel hin der durch entsprechende Diätumstellung leicht zu beseitigen ist. Die symmetrische Anordnung der Dermatitis ist auch ein Kennzeichen der Rattenpellagra einer experimentellen B_2* Mangelerkrankung

IV Ähnliches wie für die Hautveränderungen gilt für die **nervösen Symptome** der B_2* Avitaminose die beim Hund im Vordergrund des klinischen Bildes stehen, beim Menschen aber nur unter bestimmten Bedingungen in Erscheinung treten. Grundsätzlich ist festzustellen, daß zur normalen Funktion des Zentralnervensystems sowohl das B_1 Vitamin wie der B_2 Komplex erforderlich ist. Neurologische Symptome finden sich bei einer Reihe von Krankheitsbildern, an deren Entstehung ein B_2* Mangel beteiligt ist (Pellagra Adiesches Syndrom, tropische B_2* *Avitaminose Akrodynie Lepra multiple Sklerose)* Die für das zweite Stadium der Pellagra charakteristischen Symptome von seiten des Zentralnervensystems, insbesondere motorische Reizerscheinungen Spasmen, Reflexsteigerungen, können sich auch unabhängig von den anderen Pellagrasymptomen ausbilden und werden dann oft nicht als Anzeichen unzureichender B_2 Zufuhr erkannt, vor allem wenn sie nur schwach ausgeprägt sind. Die bei unzureichender Versorgung mit B Vitaminen auftretende Reflexsteigerung verschwindet prompt auf B_2* Zulagen (Elsom) Auch Muskelschwäche allgemeine Übererregbarkeit, Schlaflosigkeit, Depressionen sind Zeichen eines latenten B_2 Mangels (Rud) oder einer beginnenden Pellagra (Spies) und reagieren gut auf Hefedarreichung Eine weitere eigenartige Gruppe von Symptomen chronischer B_2 Unterzufuhr besteht in vasomotorisch trophischen Veränderungen im Bereich der Hände und Füße (Akrozyanose) Sie finden sich bei Pellagra, Akrodynie und Lepra. Die Tatsache daß eine chronische Akrozyanose mit trophischen Störungen sich bisweilen im Gefolge von Magendarmerkrankungen entwickelt (Stokvis Palma Heymans Cheinisse) deutet ebenfalls auf das Zugrundeliegen eines B_2* Defizits hin. Auch die nekrotisierenden Geschwüre der Mundschleimhaut bei Pellagra und black tongue" sind trophischer Natur (Lillie) — Neben dem B_1-Stoff ist der B_2 Komplex für die normale Funktion des Sehnerven unentbehrlich Ein B_2* Mangel manifestiert sich häufig in Entzündung und Atrophie des Sehnerven sowie in Störungen der Lichtreaktion der Pupillen, Erscheinungen, die als Begleitsymptome der Pellagra (Stopp Voit Cronin Levine) des Adie Syndroms (Romberg Schaltenbrand) und der tropischen B_2* Avitaminose (s u.) beobachtet werden

V **Megalozytäre hyperchrome Anämien** oder Anämien, die Übergänge zur hyperchromen Form darstellen werden bei allen menschlichen Er krankungen die auf unzureichender B_2* Zufuhr beruhen, beobachtet (Sprue, Cöliakie Ziegenmilchanämie, Colitis ulcerosa, ferner als Gravidi tätskomplikation in den Tropen, häufig auch bei Pellagra) Gleichzeitig findet sich meist eine mehr oder minder vollständige Umwandlung des gelben Knochenmarks in rotes, aktives Mark. Die hyperchromen Man gelanämien reagieren prompt auf Hefe- oder Leberextraktzufuhr in ausreichender Dosierung Anämien vom Perniziosatyp lassen sich durch Entziehung des B Komplexes bzw der Anämiefaktoren bei Hunden, Affen Schweinen und Ratten experimentell hervorrufen. Meistens gehen die B_2* Mangelanämien (wie auch die Perniziosa) mit bisweilen hochgra diger Verminderung der neutrophilen Leukozyten einher, was darauf hindeutet, daß der B_2 Komplex auch für die Granulopoese bedeutungs-voll ist. Eine solche Leukopenie mit relativer Lymphozytose wird häu-fig bei Pellagra (Wassermann hält sie für ein charakteristisches Pellagrasymptom) noch öfter bei Sprue beobachtet In extremen Fällen kann es zu aleukieartigen Krankheitsbildern kommen.

VI. **Andre Anämiearten.** Es scheint, daß unzureichende B_2* Zufuhr unter bestimmten noch nicht näher bekannten Umständen auch zur Entstehung hypochromer mikrozytärer Anämieformen führen kann Die bei Cöliakie und Ziegenmilchanämie vorkommenden Anämien sind durch aus nicht immer solche vom Perniziosatyp sondern oft sekundären Cha rakters Die Frage, welcher Teilfaktor des B_2 Komplexes zur Verhütung dieser hypochromen Anämien notwendig ist, bedarf noch der Beantwor tung Nach György besitzt das Laktoflavin eine Heilwirkung gegen über sekundären Anämien. Die familiäre hämolytische Anämie und die rachitische megalosplenische Anämie des Kindes reagiert auch dann wenn Leber und Eisenmedikation versagen auf Hefegaben (am besten unter gleichzeitiger Leber und Eisendarreichung) mit rapider Besserung der Hämoglobin und Erythrozytenwerte (Sauer) Vielleicht ist auch jenes noch nicht näher bekannte Vitamin, das nach Bessau die Jaksch Hayemsche alimentäre Anämie des Kindes verhütet und heilt, unter die Faktoren des B_2 Komplexes einzureihen (s S 106)

2. Die B_2*-Mangelkrankheiten des Menschen

I **Pellagra.** Wir wissen heute mit Sicherheit, daß die Pellagra keine reine B_2* Avitaminose, sondern eine komplexe Mangelkrankheit ist, an deren Zustandekommen neben dem Mangel an B_2 Komplex wahr scheinlich auch ein solcher an H Vitamin und lebenswichtigen Amino-säuren beteiligt ist. Da das H Vitamin zur normalen Eiweißverwertung erforderlich ist und bei seinem Fehlen in der Kost gewisse Arten von

Nahrungseiweiß giftig (dermatitisproduzierend) wirken, ließe sich die alte und neuerdings von Chick aus gewichtigen Gründen wieder belebte Maistheorie derzufolge die Pellagra bei Mais essenden Völkern durch eine Giftwirkung von verdorbenem Mais bzw seiner Proteine hervorgerufen wird, mit der Annahme eines Vitamin H Mangels gut vereinen. Während in Italien, dem klassischen Pellagralande, die Pellagra fast völlig verschwunden ist, fordert sie in den Südstaaten von Nordamerika und in Rumänien jährlich noch immer Tausende von Menschenleben (1933 in Nordamerika 4000 in Rumänien 2800 Todesfälle) Sehr verbreitet ist die Pellagra ferner in Jugoslavien und Südrußland wichtiger ist ihr keineswegs seltenes sporadisches Vorkommen in Deutschland, Österreich, der Schweiz, Skandinavien und England. Sicher ist die Pellagra auch bei uns häufiger als angenommen wird Staehelin F Meyer Lucksch u. a. betonen mit Recht, daß leichtere oder atypische Pellagrafälle oft übersehen und nicht erkannt werden. Das gilt insbesondere für die Fälle, bei denen Hauterscheinungen dauernd oder vorübergehend fehlen („Pellagra sine pellagra") — hier führt meist die Feststellung anderer B_2* Mangelsymptome zur richtigen Diagnose — und vor allem für die verbreiteten Fälle von „latenter Pellagra" (Rud) die sich in Schlaflosigkeit, Erregungszuständen, Adynamie, Gewichtsabnahme Haarausfall und Nageldefekten äußert und deren Erkennung vielfach erst durch den Erfolg der Darreichung einer Vitamin B_2* reichen Kost ermöglicht wird. — Wir müssen nach heutigem Wissensstand zwei Arten der Pellagra unterscheiden einmal die echte primäre die unmittelbar durch qualitativ unzureichende Ernährung hervorgerufen wird und eine wahre Mangelkrankheit darstellt und weiter die sekundäre Pellagra, bei der zwar das Angebot von Vitaminen des B_2 Komplexes ausreichend ist, aber ihre Resorption durch eine Magendarmerkrankung verhindert wird. So wird Pellagra als Komplikation von Colitis Magen oder Darmkrebs Darmtuberkulose, Ileus Ruhr Gallenleiden, Magen oder Darmgeschwüren und im Gefolge von Magen oder Darmoperationen beobachtet (Turner Urbach Meyer Thannhauser Chotzen Simpson Morawitz Manoke) Diese Unterscheidung hat therapeutische Bedeutung da die primäre Form schon durch Zufuhr B_2* reicher Nahrung gebessert wird, während eine erfolgreiche Behandlung der sekundären Pellagra nur mittels parenteraler Einverleibung B_2* haltiger Präparate (z B von Leberextrakten) möglich ist.

Wenn Flinker die Zerlegung der Pellagra in eine primäre und eine sekundäre Form ablehnt, und jede Pellagra auf eine Magendarmerkrankung zurückführt, so übersieht er dabei, daß gastrointestinale Erscheinungen ebensogut Ursache wie Folge eines B_2 Mangels sein können.

Ausgedehnte Erhebungen von Aykroyd, Alexa und Nitzulescu über die Ernährung der rumänischen Landbevölkerung haben ergeben, daß in den besonders stark von Pellagra verseuchten Gegenden Rumäniens die Durchschnittsnahrung fast völlig frei von B_2 Komplex ist, die rumänische Pellagra also eine echte, primäre Avitaminose darstellt. Andrerseits sind die in Mitteleuropa beobachteten Pellagrafälle fast immer sekundärer Natur Auch die in Deutschland, der Schweiz, Rumänien und Nordamerika verbreitete Pellagra der Alkoholiker ist sekundär durch die im Gefolge des Alkoholismus auftretenden Verdauungsstörungen und die damit verbundene Appetitlosigkeit bedingt (Aykroyd, Zimmermann Cohen Gildea) Eine besondere mit Knochenatrophie und endokrinen Störungen, vor allem solchen der Nebennierenfunktion, einhergehende Form der sekundären Pellagra ist der „Freiburger Symptomenkomplex" (Thannhauser vgl auch Froboese Thoma) offenbar eine Übergangsform zwischen Pellagra und nichttropischer Sprue bzw Cöliakie Bemerkenswert ist die bei Pellagra sowohl pathologisch anatomisch (Aschoff Herxenberg) wie pharmakologisch (fehlende Adrenalinempfindlichkeit Tscherkes Litvack Korovitzky) immer wieder festgestellte Beteiligung der Nebennieren in diesem Zusammenhang ist daran zu erinnern, daß mindestens 2 Teilfaktoren des B_2 Komplexes (B_2 und B_6) für die normale Funktion der Nebennieren erforderlich sind.

Die stärkste Stütze der heute fast allgemein anerkannten Vitaminmangeltheorie der Pellagra ist der Umstand, daß Darreichung von B_2* Vitamin in geeigneter Dosierung und über genügend lange Zeit hin, so gut wie jede Pellagra zur Abheilung bringt. Da reine B_2* Präparate im Handel nicht zu haben sind, ist hierzu reichliche Zufuhr von B_2 Komplex, insbesondere von PP Faktor mit der Nahrung notwendig und zwar in Gestalt von Leber Fisch, Milch Eiern, Hefe, ferner von Erbsen, Tomaten, Kohl ist der B_2* Bedarf sehr hoch, so gibt man außer dem B_2* reiche Hefeextrakte (Vitox, Marmite, Vegex) per os oder Leberextrakte (Campolon, Lilly 343 nicht Hepracton!) parenteral. Di von Spies und Flinker stets mit bestem Erfolg angewandte Applikation von Leberextrakten ist vor allem bei Vorliegen schwerer Magendarmsymptome indiziert Bei latenter oder beginnender Pellagra genügt es neben Fleisch und Eiern täglich dreimal einen Teelöffe Bierhefe zu geben in leichten und mittelschweren Fällen mit Haut un Mundsymptomen verordnet man täglich 75—100 g Hefe oder 250—300 Weizenkeimlinge oder 60—80 ccm Leberextrakt oder 200 g getrocknete Schweinemagen, alles am besten in eisgekühlter Milch und verteilt au 5—10 Einzelportionen (Spies Ruffin Smith, Ramsdell Magness) oder frischen menschlichen Magensaft, zweckmäßigerweise mi

der Magensonde (Spies) Treten erhebliche Magendarmstörungen hinzu oder ist die Erkrankung sehr fortgeschritten, so gibt man außerdem Leberextrakt (Campolon) bis 5mal täglich intramuskulär oder intravenös Gelegentlich kommt man auch bei sekundärer Pellagra ohne Injektionen aus so heilte Simpson eine Pellagra nach Magenresektion mit peroralen Gaben von Marmit und einem B_2* Präparat aus Eigelb Auch bei der Pellagra der Alkoholiker ist die B_2* Therapie, in der oben beschriebenen Weise durchgeführt, stets erfolgreich (Zimmermann Cohen Gildea Spies de Wolf Meyer)

Von Gegnern der Vitaminmangeltheorie wird betont, daß Hefe per os bei Pellagra oft wirkungslos ist (Flinker) Dies erklärt sich aber damit, daß die bei Pellagra häufigen Darmstörungen die Resorption der Hefevitamine verhindert; in solchen Fällen ist eben eine parenterale B_2* Therapie notwendig Auch die Tatsache, daß Laktoflavininjektion die Pellagra nicht beeinflußt (Lucksch Flinker Dann) spricht nicht gegen die Vitaminmangeltheorie, da ja das Vitamin B_2 (Laktoflavin) gar nicht der eigentliche Pellagraschutzstoff ist.

Die beste (in Italien und Amerika auf staatliche Initiative hin geübte) Pellagraprophylaxe besteht in der Propagierung des Genusses B_2* reicher Nahrungsstoffe wie sie oben genannt wurden. Die Anwendung dieser Prophylaxe, die sich in den erwähnten Ländern sehr bewährt hat, würde auch in Mittel und Nordeuropa vor allem in den geschlossenen Anstalten und Asylen, die Zahl der Pellagraerkrankungen sehr vermindern (Materna)

II. **Sprue.** Fließende Übergänge verbinden die Pellagra mit der Sprue, die sich im wesentlichen dadurch von der Pellagra unterscheidet, daß die Magendarmerscheinungen verbunden mit einer hochgradigen Steatorrhöe, und die hyperchrome Anämie das Krankheitsbild beherrschen und Haut- wie nervöse Symptome in den Hintergrund treten. Stomatitis und Glossitis finden sich meist noch stärker ausgeprägt als bei Pellagra. Die Sprue ist zwar vorwiegend eine tropische Erkrankung tritt aber auch nicht selten in unseren Breiten, vor allem in Skandinavien, aber auch in Deutschland, Holland und der Schweiz auf (Literatur bei Heß Thaysen Hansen v Staa Ludwig) Warum der B_2* Mangel sich einmal als Pellagra, ein anderes Mal als Sprue äußert, läßt sich noch nicht sicher beantworten neben konstitutionellen Momenten ist wohl vor allem die Tatsache maßgebend daß die Unterwertigkeit der pellagra und der sprueerzeugenden Nahrung sich nicht auf die gleichen Teilfaktoren des B_2 Komplexes erstreckt. Dazu kommt, daß zum mindesten in den Tropen die Sprue keine einheitliche Mangelkrankheit, sondern wahrscheinlich eine gemischte B_2* und C-Avitaminose darstellt (Slot) Noch schwerer als bei der Pellagra läßt sich bei der Sprue entscheiden ob die im Vordergrund des klinischen Bildes stehenden Darmerscheinungen primärer oder

sekundärer Natur sind. Zwar entwickeln sich die eigentlichen Sprue symptome Steatorrhöe und Anämie, meistens erst im Anschluß an eine schon bestehende Magendarmerkrankung, doch bringt die Vitamin B_2* Therapie sowohl bei der menschlichen wie bei der Rattensprue regelmäßig auch das Magendarmleiden zur Abheilung (Rhoads Miller) Man wird daher auch bei der Sprue einen enteralen Circulus vitiosus anzunehmen haben

Die Sprue weist nicht nur Beziehungen zur Pellagra sondern auch zur perniziösen Anämie auf und wird vielfach als Bindeglied zwischen beiden Erkrankungen aufgefaßt In manchen Fällen tropischer Sprue fehlt der Castlesche Faktor im Magensaft und die sonst erfolgreiche Hefetherapie versagt dann Andererseits werden auch bei uns in Fällen von perniziöser Anämie gelegentlich sprueartige Fettdiarrhöen beobachtet. Das durch B_2*-arme Ernährung bei Hunden erzeugbare Krankheitsbild des blacktongue vereinigt in sich die Symptome der Sprue, Perniziosa und Pellagra während die Rattensprue von Rominger mehr ein Analogon der Ziegenmilchanämie ist Die Grundlage der bei der Sprue vorhandenen Stoffwechselstörungen ist eine funktionelle Schädigung der Darmepithelien die sich zunächst als Beeinträchtigung der Fettresorption äußert. Darauf können sich dann noch weitere Resorptionsstörungen superponieren. Möglicherweise durch eine Störung der Kalkresorption bedingt sind die bei Sprue häufigen Erscheinungen der Knochenatrophie und Osteoporose, verbunden mit Verminderung des Blutkalks und Tetaniesymptomen. Auch bei dem „Freiburger Symptomenkomplex“ einer Abart der Pellagra, findet sich eine Kalkverarmung der Knochen mit Neigung zu Spontanfrakturen. B_2* Zufuhr macht mittelbar durch Normalisierung der Magendarmfunktion, die Kalkstoffwechselstörungen rückgängig man wird daher bei Entkalkungserscheinungen am Knochen gut tun, nicht nur Kalk und Vigantol zu verordnen, sondern auch für eine B_2* reiche Ernährung Sorge zu tragen.

Der Avitaminosecharakter der Sprue erhellt aus dem fast unfehlbaren Erfolg der Vitamin B_2* Therapie Neben Verordnung einer gemischten Kost genügt es in leichten und mittelschweren Fällen B_2* Konzentrate in Gestalt von Vitox oder Marmit zu geben (Castle Rhoads) Bei sehr hochgradigen Fettdiarrhöen versagt die perorale Hefemedikation man gibt dann, auch in schwersten Fällen mit Erfolg Leberextrakte in großen Dosen intramuskulär oder intravenös (Campolon, Hepatrat pro infusione) mehrmals täglich in allmählich größer werdenden Abständen aber über lange Zeit (mindestens 6 Monate Miller Rhoads)

III. **Die Cöliakie** (Heubner Herterscher intestinaler Infantilismus idiopathische Steatorrhöe) ist eine in unseren Breiten bei Kindern

ist, dürfte nicht zutreffen da die Krankheit auch ohne A Zufuhr heilbar ist und eigentliche A Mangelsymptome fehlen. Heilung erfolgt schon nach kurzer Zeit bei täglicher Zufuhr von 15—45 g autoklaviertem Marmit *oder 100 g Brauereihefe oder 250 g gekochter Leber*, wenn die Erkrankung noch nicht zu weit fortgeschritten ist Zur Prophylaxe sind täglich etwa 10 g Marmit erforderlich. Die Art der Nervensymptome läßt auf Mitbeteiligung eines B_1 Defizits schließen Hyperchrome Anämie und Durchfälle fehlen

3. Andere Gebiete der therapeutischen Anwendung von Vitamin-B_2-Komplex

I. **Lepra** Hinsichtlich mancher Symptome besteht eine gewisse Ähnlichkeit zwischen Pellagra und Lepra. Aus zahlreichen Untersuchungen geht hervor daß die Entwicklung der Lepra durch unzureichende B_2* Zufuhr begünstigt wird. Die Haut- und Darmsymptome der experimentellen Rattenlepra werden durch B (insbesondere B_2*) Vitaminmangel verstärkt und die Inkubationsdauer verkürzt (Lamb Badger Sebrell) Die Nahrung der Leprakranken in Indien ist fast durchweg unterwertig an B_2 Komplex (Basu) Hefedarreichung bessert in vielen Fällen die Leprasymptome Im englischen Sudan sind die Eingeborenen um so widerstandsfähiger gegen Lepra, je mehr Milch sie konsumieren (Atkey) Milch ist bekanntlich sehr B_2* reich und eins der besten Pellagraheilmittel Über die günstige Wirkung einer an B-Vitaminen reichen Kost bei Lepra berichtet Boshamer der allerdings die Heilwirkung im wesentlichen auf den B_1-Stoff zurückführt

II. **Akrodynie** (Swift Feersche vegetative Neurose) Bei dieser ätiologisch noch nicht ganz geklärten Erkrankung des Kindesalters kombinieren *sich Symptome des B_1 Mangel (s S 66) mit solchen eines Defizits an B_2 Komplex* György weist auf die (auch von Uffenheimer betonte) Ähnlichkeit von Akrodynie und Pellagra hin und führt den Erfolg der Lebertherapie bei Akrodynie (Wyllie Stern) auf den *B_2*-Gehalt der Leber zurück. Auch für die Heilwirkung der* Hefe bei Akrodynie ist wohl ihr Reichtum an B_2 Komplex neben dem an B_1 maßgebend.

III. **Adiesches Syndrom.** Die erstmalig 1932 von Adie als besondere Erkrankung *aufgefaßte und seither sporadisch in Deutschland* (Romberg) Holland (Brouwer) England (Hassin Thomson) Frankreich (Barré) Italien (Cardona) und Spanien (Subirana) beobachtete Kombination von Pupillotonie (träger tonischer nur auf stärkste Lichtreize erfolgender *Lichtreaktion der Pupillen*) und Hypo- bzw Areflexie der Beine muß wegen ihrer nahen Beziehungen zur Pellagra und wegen ihrer Entstehung auf dem Boden einer typischen Fehlernährung im wesentlichen als eine B_2* Avitaminose betrachtet werden

(Romberg Schaltenbrand) Träge Pupillenreaktion und Reflex störungen werden auch bei echter Pellagra beobachtet während um gekehrt Psychosen von manischem oder katatonem Typus wie sie von der Pellagra her bekannt sind, sich oft mit dem Adieschen Syndrom kombinieren. Wie bei der Pellagra sind auch beim Adie-Syndrom stets auch Magendarmstörungen vorhanden die nervösen Symptome ent wickeln sich meist im Anschluß an Dyspepsien oder Kolitiden. Das [illegible] doch sind auch

st ans
zeit hin
weniger
t in der
Besse-
r neuro-
ier noch
ser oder
elt sich
mit par
m Früh
folgver

Vitamins and Health

ch völlig
id solche
nt lang
icklung
echten
n bei der
gegeben
zufassen
in enger
multipler
Mangels
t wie er
geschrit-

beiführung einer Remission!) erwiesen (Plum Thomsen) — Die durch diese Beobachtungen aufgedeckten Beziehungen zwischen Agranulozytose bzw Aleukie und B_2* Avitaminose bedürfen dringend weiterer Bearbeitung und Aufklärung

VI. **Keratitis und Katarakt.** Der keratitis- und kataraktverhütende Faktor des B_2* Komplexes scheint auch für den Menschen von Wichtigkeit zu sein. So kommen bei der durch B_2* Mangel bedingten Cöliakie häufig Linsentrübungen vor (Bennett Hunter Vaughan) Ferner wurden auf den Philippinen bei Graviden und Wöchnerinnen Hornhautläsionen beobachtet, die auf Zufuhr von Vitaminen der B-Gruppe (nicht von A Vitamin) verschwanden (Ayuyao) doch ist schwer zu entscheiden, ob derartige Keratitiden nicht auch teilweise auf einem B_1 Mangel (Neuritis des 1 Trigeminusastes) beruhen Die Bedeutung des B_2 Komplexes für die Verhütung und Heilung von Augenkrankheiten scheint noch nicht genügend erkannt zu sein

VII. **Schwermetallvergiftungen.** Jacoby und Eisner stellten fest daß eine sonst tödlich verlaufende Uranvergiftung bei Kaninchen in Heilung ausgeht, wenn reichlich B_2 Komplex an die Tiere verfüttert wird. Auch die Thalliumvergiftung verläuft bei Ratten milder, wenn reichlich Laktoflavin (B_2 Vitamin) zugefüttert wird (S 79) Diese Befunde lassen daran denken, daß vielleicht der B_2 Komplex auch für die Therapie menschlicher Schwermetallvergiftungen (Blei!) mit Erfolg herangezogen werden kann.

Andere Vitamine der B-Gruppe

Außer dem Vitamin B_1 und dem B_2 Komplex sind zur Aufrechterhaltung des normalen Gesundheitszustandes des Menschen auch noch andere Vitamine der B-Gruppe erforderlich. Bei langdauernder Ernährung mit einer sonst normalen Kost, in der alle B-Vitamine fehlen entwickeln sich beim Menschen außer B_1 und B_2* Mangelerscheinungen auch Krankheitszeichen, die nicht auf Zufuhr von B_1 und B_2* sondern erst nach Zulage aller B-Vitamine in Gestalt von Hefe verschwinden und zwar vor allem Magendarmsymptome (Völlegefühl Obstipation. röntgenologisch Magenatonie und fehlende Peristaltik) ferner Herabsetzung der Sensibilität und Verlängerung der Blutgerinnungszeit (Elsom) Welche Vitamine zur Verhütung und Heilung dieser Symptome notwendig sind, wissen wir noch nicht. Das Vitamin B_4 dessen Fehlen im Tierversuch Ataxie, Koordinationsstörungen und spastischen Gang hervorruft, ist vielleicht auch für den Menschen von Bedeutung seine Abwesenheit in der Nahrung nach Ansicht mancher Autoren mit

A freie Extrakte wirksam waren Die verblüffenden Besserungen, die Rietschel bei der Rohkostbehandlung kindlicher multipler Sklerose sah, sind sicher wenigstens teilweise auf den B_2*-Gehalt dieser Kostform zu beziehen Auch hier sind noch weitere klinische Versuche notwendig

V **Agranulozytose.** Miller und Rhoads machten die wichtige Feststellung daß das beim Hund durch eine bestimmte B_2*-arme Diät erzeugbare Krankheitsbild der „akuten black tongue" in allen Einzelheiten der menschlichen Agranulozytose gleicht (ulzeröse Stomatitis mit Gangränbildung extreme Granulopenie, typische Knochenmarksveränderungen) Auch bei der Ratte führt B_2* freie Ernährung zu einer Granulopenie die auf Hefezufuhr verschwindet (Day Langston Shukers) *Möglicherweise ist also an der Entstehung der Agranulozytose und der Aleukie (Panmyelophthise) ein Mangel an B_2* (und zwar speziell an Anämiefaktor) beteiligt.* Eine Granulopenie (Leukopenie mit relativer Lymphozytose) findet sich bei allen Erkrankungen, in deren Genese unzureichende Zufuhr oder mangelhafte Verwertung des Anämiefaktors eine Rolle spielt, also bei Sprue und den verschiedenen Arten megalozytärer Anämien, vor allem auch bei Perniziosa, ferner sehr häufig bei Pellagra (Anding Sinani Chotzen Mollow, Nauck u a) *In diesem Zusammenhang ist* bemerkenswert, daß Sprue, Perniziosa, Bothriozephalus- und Ziegenmilchanämie in Aleukie übergehen können (Büttner Schultz) Die von Wendt bei chronischer Gastroenteritis so häufig gefundene Leukopenie beruht danach vielleicht auf einer Störung der Resorption des zur normalen Leukopoese erforderlichen Anämiefaktors Dafür spricht auch, daß Agranulozytose und Aleukie sich gelegentlich im Anschluß an chronische Magendarmaffektionen, zum Beispiel nach Typhus (Schultz, Blackie) oder bei Alkoholismus (Naegeli) entwickeln (Alkoholismus ist, wie schon gesagt, eine häufige Ursache sekundärer B_2* Avitaminosen) Zufuhr von Anämiefaktor bzw von Antiperniziosastoff beseitigt bei Sprue Perniziosa und Pellagra neben der *Anämie stets* auch die Leukopenie. Mit der granulopoesefördernden Wirkung des Anämiefaktors erklären sich wohl auch die guten Erfolge der Lebertherapie bei Agranulozytose (v Bonsdorff Foran Sheaff Trimmer u. a) und Aleukie (Matthes) die bei Agranulozytose mit sehr großen Extraktdosen (mehrmals täglich Mengen die 100 g Leber entsprechen intramuskulär oder intravenös) durchgeführt werden muß während die subakut verlaufende toxische rezidivierende Aleukie (Hypoleukie) schon auf kleine Campolonmengen gut reagiert. Bei der Behandlung der der Aleukie nahestehenden akuten aleukämischen Myeloblastenleukämie hat sich Darreichung von B_2 Komplex neben C-Vitamin als erfolgreich (Her

beifährung einer Remission!) erwiesen (Plum Thomsen) — Die durch diese Beobachtungen aufgedeckten Beziehungen zwischen Agranulozytose bzw Aleukie und B_2* Avitaminose bedürfen dringend weiterer Bearbeitung und Aufklärung

VI. **Keratitis und Katarakt.** Der keratitis- und kataraktverhütende Faktor des B_2* Komplexes scheint auch für den Menschen von Wichtigkeit zu sein. So kommen bei der durch B_2* Mangel bedingten Cöliakie häufig Linsentrübungen vor (Bennett Hunter Vaughan) Ferner wurden auf den Philippinen bei Graviden und Wöchnerinnen Hornhautläsionen beobachtet, die auf Zufuhr von Vitaminen der B-Gruppe (nicht von A Vitamin) verschwanden (Ayuyao) doch ist schwer zu entscheiden, ob derartige Keratitiden nicht auch teilweise auf einem B_1 Mangel (Neuritis des 1 Trigeminusastes) beruhen Die Bedeutung des B_2 Komplexes für die Verhütung und Heilung von Augenkrankheiten scheint noch nicht genügend erkannt zu sein.

VII. **Schwermetallvergiftungen.** Jacoby und Eisner stellten fest daß eine sonst tödlich verlaufende Uranvergiftung bei Kaninchen in Heilung ausgeht, wenn reichlich B_2 Komplex an die Tiere verfüttert wird. Auch die Thalliumvergiftung verläuft bei Ratten milder, wenn reichlich Laktoflavin (B_2 Vitamin) zugefüttert wird (S 79) Diese Befunde lassen daran denken, daß vielleicht der B_2 Komplex auch für die Therapie menschlicher Schwermetallvergiftungen (Blei!) mit Erfolg herangezogen werden kann.

Andere Vitamine der B-Gruppe

Außer dem Vitamin B_1 und dem B_2 Komplex sind zur Aufrechterhaltung des normalen Gesundheitszustandes des Menschen auch noch andere Vitamine der B-Gruppe erforderlich. Bei langdauernder Ernährung mit einer sonst normalen Kost, in der alle B-Vitamine fehlen, entwickeln sich beim Menschen außer B_1 und B_2* Mangelerscheinungen auch Krankheitszeichen, die nicht auf Zufuhr von B_1 und B_2* sondern erst nach Zulage aller B-Vitamine in Gestalt von Hefe verschwinden und zwar vor allem Magendarmsymptome (Völlegefühl Obstipation. röntgenologisch Magenatonie und fehlende Peristaltik) ferner Herabsetzung der Sensibilität und Verlängerung der Blutgerinnungszeit (Elsom) Welche Vitamine zur Verhütung und Heilung dieser Symptome notwendig sind, wissen wir noch nicht. Das Vitamin B_4 dessen Fehlen im Tierversuch Ataxie, Koordinationsstörungen und spastischen Gang hervorruft, ist vielleicht auch für den Menschen von Bedeutung seine Abwesenheit in der Nahrung nach Ansicht mancher Autoren mit-

Bull. Soc. Pédiatr 1930 28 128 — Rohrer Helv Med. Acta 1930, Nr 5 — Romberg Schaltenbrand D m. W 1937 (im Druck) — Rominger u. Mitarb., Z. exp. Med. 1933, 89 786 Kl. W 1935 149 — Ross Trans. Roy Soc. Med. Hyg 1936, 30. — Rud Hosp tid. 1934 513. — Ruffin Smith Am. Journ. Med. Sci. 1934 187 512. — Sauer Jb Kind. 1936 148 80 — Schiödt Acta med. Scand. 1934 84 453 — Schultz Kongr inn. Med. 1935 179 — Schütte Lohmann Sprenger zit. Pharma Medico 1937 5 175 — Scott Ann. Trop. Med. 1918, 12, 109 — Simpson Quart. Journ. Med., N S. 1935 4 191 — Spies Journ. Am. Med. Assoc. 1934, 104 1377 1935 105 1028. — Spies de Wolf Am. Journ. Med. Sci. 1933 186, 521 — Strachan Practitioner 1897 59 477 — Thannhauser M. m. W 1933, 291 — Tschesche Wolf Z. physiol. Chem. 1936, 244 I. — Uffenheimer Mschr Kind. 1932, 51 123. — Waltner Mschr Kind. 1925 30 52. — Weller Am. Journ Digest. Dis. a. Nutr 1936, 3 324 — Widenbauer, M. m. W 1935 1071 — Wills Lancet 1933 I, 1283 — Wills Bilimoria Ind. Journ. Med. Res. 1932, 20 391 — Wolff van Eekelen Acta brev Neerl. 1935 5 64. — Wyllie Stern Arch. Dis Childh. 1931 6 137 — Zimmermann Cohen Gildea Arch Neur 1934 31 290

Vitamin C

Allgemeines

Kurze geschichtliche Einleitung Die Vitamin-C-Mangel Krankheit, der Skorbut, auch Scharbock genannt, ist schon seit einigen Jahr hunderten als eine Ernährungsstörung bekannt. Diese frühe Erkennt nis beruht auf Experimenten großen Stiles, die, allerdings ungewollt, durch das seefahrende Volk vergangener Zeiten angestellt wurden. Auf den langen Seereisen zeigten sich bei der Schiffsbesatzung nach einer gewissen Zeit mit großer Regelmäßigkeit die gefürchteten Sym ptome des Skorbuts, die sofort verschwanden, wenn bei der Landung Ge legenheit zur Aufnahme von frischen Gemüsen und Früchten bestand. Ganz erstaunlich war auch hier die Sicherheit des Volksinstinktes, der gerade diejenigen pflanzlichen Produkte als besonders heilbringend her ausfand, die bei der Prüfung mit den allermodernsten Untersuchungs methoden einen hohen Vitamingehalt ergaben. So wurde z. B in einer der ersten Mitteilungen über die Behandlung des Skorbuts von Cartier aus dem Jahre 1534 die Heilkraft eines frischen Kiefernnadelextraktes bei Skorbut gerühmt. Tatsächlich haben in den letzten Jahren, bevor die Syn these des Vitamin C gelungen war neben anderem Ausgangsmaterial Kiefernnadeln zur Herstellung des Vitamin C in großem Maßstab ge dient. Trotz dieser uralten Kenntnis von der Entstehung des Scharbocks war dennoch seine Ätiologie bis vor einigen Jahrzehnten stark um stritten. Der Anschauung daß der Skorbut auf einer Ernährungsstö rung beruht, stand vor allem die Infektionstheorie gegenüber die sich besonders auf das merkwürdige Vorkommen von Skorbut im Gefolge von schweren Seuchen stützte. Wie später ausgeführt werden wird, hat diese

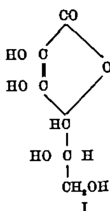
Beobachtung durch allerneueste Forschungen eine sichere Klärung und Deutung gefunden.

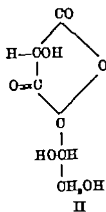
Von der Erkenntnis daß der Skorbut eine Erkrankung ist, die auf einem Fehler in der Ernährung beruht, bis zur Isolierung bzw Synthese des mangelnden Vitamins, war noch ein weiter Weg zurückzulegen. Erst Anfang dieses Jahrhunderts lieferten Holst und Fröhlich an Meerschweinchen den experimentellen Nachweis, daß der Skorbut durch Entzug von Grünfutter aus der gewöhnlichen Kost hervorgerufen werden kann. Bei einseitiger Ernährung von Meerschweinchen mit Gerstengraupen und Weißbrot erkrankten die Tiere unter einem dem menschlichen Skorbut ähnlichen Krankheitssyndrom. Allerdings sind nicht alle Tierklassen auf die Zufuhr des Vitamin C angewiesen. Unentbehrlich ist es außer für das Meerschweinchen nur noch für den Menschen und den Affen. Fast alle Tiere unserer Zone bleiben dagegen gesund, wenn ihnen das Vitamin C aus der Nahrung entzogen wird, da sie den spezifischen Stoff selbst und zwar in der Leber zu bilden vermögen.

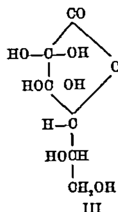
In den Jahren 1927/1928 gelang es dem ungarischen Forscher Szent Györgyi aus der Nebenniere des Rindes und aus Pflanzenmaterial (Orangen und Kohl) eine kristallisierte Substanz ($C_6H_8O_6$) mit dem Charakter einer starken organischen Säure zu isolieren. Er nannte den neugewonnenen, durch charakteristische starke Reduktionswirkungen a[illegible] …ten Stoff, den er
als höchst bedeutungsvoll für den Oxydations-R[illegible] …d der Z[illegible]
erkannte, zunächst Hexuronsäure. In den [illegible] …hienenen U[illegible]
suchungen von Tillmans in denen geze[illegible] zwischen
Vitamin-C-Gehalt von Pflanzenextrakten (und [illegible] ihrem R[illegible]
tionsvermögen, besonders gegenüber dem F[illegible]
phenol, weitgehende Übereinstimmung [illegible] konnte
Szent Györgyi (mit Swirbely) [illegible]
Hexuronsäure das langgesuchte antiskorbut[illegible] …lt
hielt dann den jetzt allgemein bekannten [illegible] Die
tution der Säure wurde durch Arbeiten a[illegible]
geklärt (Haworth Hirst Micheel [illegible]
Arbeiten über synthetische Versuche folgten. [illegible]
…stein unter Verwendung der in Pflanzen we[illegible]
die Herstellung der d Ascorbinsäure, u[illegible]
teter l Xylose die Darstellung der n[illegible]
rechtsdrehenden l Ascorbinsäure. W[illegible]

Heute werden zur Herstellung der [illegible]
tische Verfahren angewandt. In ge[illegible]
Herstellung aus pflanzlichem Material [illegible]
Betracht.

Chemie


I
l-Ascorbinsäure


II
Ketoform


III
reversibel oxydierte Form

Nach den Resultaten der Konstitutionsaufklärung und der Synthese ist die Ascorbinsäure ein relativ einfach gebautes Derivat der 2 Keto-l-Gulonsäure. Sie ist nämlich, als ein enolisiertes Lacton dieser Säure, als ein 2 3 5, 6 Tetra oxyhexen (2)-olid-4,1 bzw als die desmotrope Keto-Form dieses Lactons zu betrachten.

l Ascorbinsäure ($C_6H_8O_6$) ist ein feines weißes Kristallpulver das sich in Wasser leicht mit stark saurer Reaktion löst. Der Schmelzpunkt liegt bei 190 bis 192° Die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20}$ beträgt in wäßriger Lösung $+24°$, in Methanol $+50°$

In ihrem chemischen Verhalten ist sie ausgezeichnet durch ihr auf fallend starkes Reduktionsvermögen. Das oxydierte Vitamin C das noch Vitaminwirksamkeit besitzt, kann durch die Gewebe leicht zur ursprüng lichen Form reduziert werden und bei Oxydationsprozessen katalytisch wirken. Durch diese Fähigkeit besitzt die Ascorbinsäure sehr wahrscheinlich eine bedeutsame Funktion bei wichtigsten Lebensvorgängen in der Zelle. In neutraler und alkalischer Lösung wird die Ascorbinsäure durch den Luftsauerstoff sehr schnell zerstört. In saurer Lösung ist die Oxydationsgeschwindigkeit der Säure erheblich geringer Sehr merkwürdig und noch ungeklärt ist die Tatsache, daß die Ascorbinsäure im pflanzlichen Gewebe, z. B in der Zitrone, viel stabiler ist, als das isolierte Vitamin C Möglicherweise ist diese Erscheinung der Ein wirkung von Schutzstoffen zuzuschreiben. Die rechtsdrehende Form und verschiedene andere chemisch verwandte Substanzen, die synthetisiert wurden, haben, wenn überhaupt, eine weit geringere Skorbut Wirksam keit (Dalmer) Augenscheinlich geht also der Vitamincharakter der l Ascorbinsäure schon bei kleinen Veränderungen am Molekül verloren. Lediglich die l Rhamno-Ascorbinsäure, die statt der endständigen $HOCH_2$-Gruppe die Gruppierung $HOCH—CH_3$ trägt, besitzt annähernd die gleiche antiskorbutische Wirksamkeit wie die l Ascorbinsäure (Reichstein)

Nachweis. Der sicherste Nachweis der Ascorbinsäure ist immer noch die biologische Prüfung die am Meerschweinchen durchgeführt wird. Wenn diese Tiere mit einer bestimmten C-Vitamin freien Diät ernährt werden, setzt gewöhnlich am 15 Tag ein Gewichtsabfall ein der später zum Tode führt Als kleinste C-Vitamin-Schutzdosis bezeichnet man die Tagesdosis die den Gewichtsabfall solcher Tiere verhütet und die Entwicklung des Skorbuts soweit hemmt, daß die behandelten Tiere beim Tode der Kontrolltiere, d. h. der C-frei ernährten, praktisch skorbutfrei sind. Bei Anwendung dieser Methode besitzen 0 5 mg Ascorbinsäure die Wirksamkeit von 1,5 ccm frischem Zitronensaft

Zur Bestimmung des Vitamin-C-Gehaltes in den verschiedenen Pflanzen und Früchten wird meistens die von Tillmans und seinen Mitarbeitern ausgearbeitete Titrationsmethode mittels eines blauen Farbstoffs, des 2 6 Dichlorphenolindophenols, benutzt wobei durch Reduktion der Farbstoff in seine Leukoform verwandelt wird. Auf der Reduktionskraft der Ascorbinsäure beruht auch die brauchbare Titrationsmethode mittels einer entsprechend verdünnten Jodlösung Bei tierischen Geweben und Flüssigkeiten wird die chemische Bestimmung der Ascorbinsäure dadurch erschwert, daß andere reduzierende Substanzen vor allem die Sulfhydrylverbindungen, bei der Titration störend wirken. In vielen Fällen beruht das Reduktionsvermögen sogar zum überwiegenden Teil auf diesen Begleitstoffen.

Bestimmungsmethode. Für die Bestimmung des Vitamin C im Harn hat sich eine von Jezler und Niederberger beschriebene Titrationsmethode bewährt, die im Prinzip der Tillmansschen gleicht

In 3 oder mindestens 2 Parallelbestimmungen werden je 10 ccm Harn in etwa 300 ccm haltende Erlenmeyer Kölbchen pipettiert. Jede Portion wird mit 1 ccm Eisessig angesäuert und mit etwa 100 ccm destilliertem Wasser verdünnt. Der Kölbcheninhalt dient als Vorlage für die Dichlorphenolindophenollösung die aus einer 50-ccm Bürette so lange zugetropft wird, bis die entstehende Rötung während 30 Sekunden bestehen bleibt. Das Resultat muß in Berücksichtigung der Gesamturinmenge in Milligramm angegeben werden. Außerdem ist auf den Leerwert zu achten.

Wichtig ist, daß die Titration nur $^1/_2$—2 Minuten in Anspruch nimmt, da sonst andere reduzierende Substanzen stören. Die Vorlage ist ständig leicht zu schütteln. Ferner muß darauf geachtet werden, daß die verdünnende Wassermenge 100 ccm nicht wesentlich überschreitet, da der Wasserwert den Leerwert merklich erhöht. Der Farbumschlag ist stets bei Tageslicht oder bei einer Tageslichtlampe zu beurteilen. Sehr vereinfacht ist die Methode durch genau dosierte Farbstoffmengen in Tablettenform, die von den Firmen Hoffmann La Roche und E. Merck in den Handel gebracht werden. Jede Tablette entspricht 1 mg Ascorbinsäure Man kann also durch einfaches

Lösen der Tabletten in destilliertem Wasser eine Indikatorflüssigkeit in der gewünschten Stärke in ganz kurzer Zeit herstellen.

Bei vergleichenden titrimetrischen und kolorimetrischen Ascorbinsäurebestimmungen hat sich gezeigt, daß der Wert der verschiedenen beschriebenen Methoden je nach dem zu untersuchenden Material schwankt. Für die Bestimmung von tierischen Organen hat sich die Methylenblaumethode nach Martini und Bonsignore sehr bewährt.

Vorkommen Unter den pflanzlichen Produkten haben einen hohen Vitamin-C-Gehalt besonders die Apfelsinen, Zitronen, Zwiebeln, Tomaten, Hagebutten und die grüne Paprikaschote. Außerdem findet sich das Vitamin C sehr reichlich in frischen Tannen- und Kiefernnadeln. Ganz allgemein kann man sagen, daß die Ascorbinsäure nur im lebenden pflanzlichen Gewebe, d. h. solchem mit normalem Stoffwechsel vorkommt. Ist der Stoffwechsel der Pflanze herabgesetzt oder gar erloschen, wie z. B. in den Samenkörnern, so verschwindet der Wirkstoff. Bei Wiedererwachen des Zellebens beim Keimen der Samen tritt er mit dem Erscheinen der grünen Sprossen in besonders reicher Menge auf. Sein Vorkommen ist jedoch nicht auf die Pflanzenwelt beschränkt, im menschlichen und tierischen Organismus findet es sich in Gehirn, Pankreas, Milz, Niere, Lunge, Herz, Thymus und in überraschend hoher Konzentration in einigen Organen mit innerer Sekretion, so in der Nebenniere (Szent-Györgyi), in der Hypophyse, im Interstitialgewebe des Hodens und im Corpus luteum (Giroud und Mitarbeiter). Außerdem ist es in besonders großer Menge im Glaskörper, im Kammerwasser und in der Linse des Auges enthalten. (Müller, Buschke und v. Euler.)

Das Vitamin C des Kammerwassers stammt vorwiegend aus dem Stoffwechsel der Linse, für die es eine besondere Bedeutung zu haben scheint. Mit abnehmendem Sauerstoffverbrauch im Alter nimmt auch der Vitamin-C-Gehalt der Linse und des Kammerwassers ab. Auffallend arm an Vitamin C sind auch starerkrankte Augen. Doch sind Versuche, diese Beobachtung für die Starbehandlung nutzbar zu machen, bisher ergebnislos verlaufen. Die Bestimmung des Vitamin C im Blut ist methodisch nicht ganz leicht. Die erhaltenen Werte sind großen Schwankungen unterworfen. Man darf mit einem Vitamin-C-Gehalt des Blutes von 0,1—1 mg% rechnen.

Bedarf Beim Meerschweinchen haben eingehende Versuche gezeigt, daß eine tägliche Dosis von 0,25—0,5 mg Ascorbinsäure genügt, um den Gewichtsabfall C-Vitamin-frei ernährter Tiere aufzuhalten und den Tod der Tiere zu verhindern (Moll). Aber erst bei einer täglichen Menge von 1,0—1,5 mg Ascorbinsäure fehlten bei den Tieren auch alle histologisch nachweisbaren Veränderungen, z. B. an den Zähnen.

Beim Säugling sind nach neueren Forschungen zum Schutze gegen akute Avitaminosen täglich mindestens 5 mg Ascorbinsäure und gegen latente Hypo-

vitaminosen 10—15 mg erforderlich. Folgende Tabelle (nach Wacholder) zeigt die Mengen Frauen- bzw. Kuhmilch, die zur Deckung des Vitamin-C-Bedarfs gegeben werden müssen.

	Mittlerer Vitamin-C-Gehalt in mg %	Täglicher Mindestbedarf des menschlichen Säuglings zum Schutze gegen akute C-Avitaminose 5 mg	latente C-Hypovitaminose 10—15 mg
		enthalten in	
A. Frische Milch			
I. Frauenmilch			
Erst kurze Zeit stillende Mütter	4,4	115 ccm	230—345 ccm
Lange Zeit stillende Ammen	2,5	200	400—600
II. Kuhmilch (Vollmilch)			
Roh oder pasteurisiert	1,3	400	800—1200
B. 6—8 Stunden gestandene Milch			
I. Frauenmilch	2,0—3,4	150—250	300—750
II. Kuhmilch	0—0,5	>1000	>2000—3000

Diese Tabelle beweist, daß besonders beim künstlich ernährten Säugling die Gefahr eines C-Mangels besteht. Tatsächlich weisen eine große Anzahl aller kranken, künstlich ernährten Säuglinge C-Hypovitaminosen verschiedenen Grades auf. Widenbauer empfiehlt daher bei diesen Kindern tägliche Zulagen von 20—40 mg Ascorbinsäure.

Beim Erwachsenen liegt der tägliche Vitamin-C-Bedarf um 50 mg; dabei ist freilich zu beachten, daß der Vitaminbedarf des Menschen von mancherlei Faktoren abhängig und sicher großen Schwankungen unterworfen ist; davon wird bei der klinischen Anwendung der Ascorbinsäure noch öfter die Rede sein. Bei der Frage des Vitamin-C-Bedarfes des Menschen ist es sehr wichtig, daß (nach Tierversuchen zu schließen) beim Skorbut eine enge Beziehung zwischen Erkrankungsverlauf und Vitaminzufuhr besteht. Es genügen bereits kleine Vitamin-C-Mengen, um den Ausbruch klinisch nachweisbarer Skorbutsymptome zu verhindern, obwohl schon pathologisch-anatomisch sichere Veränderungen im Sinne eines Skorbuts vorliegen.

Auffallend ist bei einem Vergleich mit den täglichen Bedarfsmengen an anderen Vitaminen die Tatsache, daß vom Vitamin C eine sehr viel größere Dosis benötigt wird. Das Vitamin C unterscheidet sich auch darin von anderen Vitaminen, daß eine Hypervitaminose, bisher jedenfalls nicht bekannt geworden ist.

Ausscheidung. Bei einer gewöhnlichen Kost werden nur ganz geringe Mengen Vitamin C im Harn ausgeschieden. Das Reduktionsvermögen des normalen menschlichen Urines ist zum überwiegenden Teil nicht auf Ascorbin-

säure zu beziehen. Es ist bisher noch nicht mit Sicherheit gelungen, bei normalem Vitamin C-Gehalt der Nahrung Ascorbinsäure im Harn nachzuweisen. Dagegen ist die Steigerung des Reduktionsvermögens im Harn nach Zufuhr reichlicher Mengen von Vitamin C zum größten Teil auf Ascorbinsäure zurückzuführen. Aus solchen Harnen konnte l Ascorbinsäure in kristallisierter Form isoliert werden.

Bei täglicher Darreichung größerer Mengen von Ascorbinsäure, z. B 300 mg ist nämlich eine von Tag zu Tag ansteigende Ausscheidung im Harn festzustellen, die ungefähr am 4 Tage nach Beginn der Belastung mit dem Vitamin den Höchstwert (80—90% der Tagesdosis) erreicht. Sehr wahrscheinlich sättigt sich der gesunde Organismus mit dem Vitamin ab und scheidet die darüber hinaus zugeführte Menge in den Harn aus (Schroeder Harris und Ray Johnson und Zilva)

Bei Vitamin-C-Mangel bleibt dieser Anstieg in der Ausscheidung unter gleichen Bedingungen aus, und zwar entspricht das Maß der Verzögerung der Größe des Vitamin C-Defizits im Organismus Zur Erkennung von Vitamin C-Mangelzuständen kann man aber auch so vorgehen, daß man größere Mengen des reinen Vitamin C — $^1/_2$—2 g — innerhalb weniger Stunden gibt und den Harn 3—5 Stunden nach der letzten Gabe untersucht. Bei dieser Methode ist das Vitamin C-Defizit als behoben anzusehen, wenn sich die Reduktionskraft des Harnes bei dem angegebenen Zeitpunkt verdoppelt hat und 5 mg% übersteigt (Gander und Niederberger)

Handelspräparate. In den Handel kommt das reine kristallisierte Vitamin C in Tabletten und Ampullen von 0 05 und 0,1 g Bekannte Handelspräparate sind das Cebion Merck, das Redoxon Hoffmann La Roche und das Cantan der I. G Farbenindustrie. Die Anwendung erfolgt peroral und parenteral.

Bedeutung des Vitamin C im Organismus. Im Hinblick auf die auffallend hohe reversible Reduktionskraft der Ascorbinsäure und ihr reichliches Vorkommen gerade in grünen Pflanzenteilen hat man sofort an eine prinzipielle Bedeutung des C-Vitamins für fundamentale Lebensvorgänge in der Pflanze, wie Atmung und Gärung gedacht. Doch ist bis heute die genaue Aufgabe des C-Vitamins im Zelleben noch ungeklärt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Ascorbinsäure durch ihr Redoxpotential die Rolle eines wichtigen Zwischenakzeptors im Ablauf der Oxydations- bzw Dehydrierungsprozesse spielt.

Das klinische Bild der C-Avitaminose ist durch das Darniederliegen einer Reihe von Zellfunktionen gekennzeichnet. Charakteristisch für den Skorbut sind die Blutungen, die auf die Unfähigkeit der Endothelzellen zurückgeführt werden, die notwendige intrazelluläre Kittsubstanz zu produzieren. Und zwar kann man nach Untersuchungen an gezüchtetem Gewebe annehmen, daß die Ascorbinsäure der Stoff ist, ohne den die Stützgewebe keinen zwischenzelligen

vitaminosen 10—15 mg erforderlich. Folgende Tabelle (nach Wacholder) zeigt die Mengen Frauen- bzw. Kuhmilch, die zur Deckung des Vitamin C-Bedarfs gegeben werden müssen

	Mittlerer Vitamin-C Gehalt in mg %	Täglicher Mindestbedarf des menschlichen Säuglings zum Schutze gegen	
		akute C-Avitaminose 5 mg	latente C-Hypovitaminose 10—15 mg
		enthalten in	
A. Frische Milch			
I. Frauenmilch			
Erst kurze Zeit stillende Mütter	4,4	115 ccm	230—345 ccm
Lange Zeit stillende Ammen	2,5	200	400—600
II. Kuhmilch (Vollmilch) Roh oder pasteurisiert	1,3	400	800—1200
B. 6—8 Stunden gestandene Milch			
I. Frauenmilch	2,0—3,4	150—250	300—750
II. Kuhmilch	0—0,5	>1000	>2000—3000

Diese Tabelle beweist, daß besonders beim künstlich ernährten Säugling die Gefahr eines C-Mangels besteht. Tatsächlich weisen eine große Anzahl aller kranken künstlich ernährten Säuglinge C-Hypovitaminosen verschiedenen Grades auf. Widenbauer empfiehlt daher bei diesen Kindern tägliche Zulagen von 20—40 mg Ascorbinsäure.

Beim Erwachsenen liegt der tägliche Vitamin-C-Bedarf um 50 mg; dabei ist freilich zu beachten, daß der Vitaminbedarf des Menschen von mancherlei Faktoren abhängig und sicher großen Schwankungen unterworfen ist; davon wird bei der klinischen Anwendung der Ascorbinsäure noch öfter die Rede sein. Bei der Frage des Vitamin-C-Bedarfes des Menschen ist es sehr wichtig, daß (nach Tierversuchen zu schließen) beim Skorbut eine enge Beziehung zwischen Erkrankungsverlauf und Vitaminzufuhr besteht. Es genügen bereits kleine Vitamin-C-Mengen, um den Ausbruch klinisch nachweisbarer Skorbutsymptome zu verhindern, obwohl schon pathologisch-anatomisch sichere Veränderungen im Sinne eines Skorbuts vorliegen.

Auffallend ist bei einem Vergleich mit den täglichen Bedarfsmengen an anderen Vitaminen die Tatsache, daß vom Vitamin C eine sehr viel größere Dosis benötigt wird. Das Vitamin C unterscheidet sich auch darin von anderen Vitaminen, daß eine Hypervitaminose bisher jedenfalls nicht bekannt geworden ist.

Ausscheidung. Bei einer gewöhnlichen Kost werden nur ganz geringe Mengen Vitamin C im Harn ausgeschieden. Das Reduktionsvermögen des normalen menschlichen Urines ist zum überwiegenden Teil nicht auf Ascorbin-

säure zu beziehen. Es ist bisher noch nicht mit Sicherheit gelungen, bei normalem Vitamin C-Gehalt der Nahrung Ascorbinsäure im Harn nachzuweisen. Dagegen ist die Steigerung des Reduktionsvermögens im Harn nach Zufuhr reichlicher Mengen von Vitamin C zum größten Teil auf Ascorbinsäure zurückzuführen. Aus solchen Harnen konnte l Ascorbinsäure in kristallisierter Form isoliert werden.

Bei täglicher Darreichung größerer Mengen von Ascorbinsäure, z. B. 300 mg ist nämlich eine von Tag zu Tag ansteigende Ausscheidung im Harn festzustellen, die ungefähr am 4 Tage nach Beginn der Belastung mit dem Vitamin den Höchstwert (80—90% der Tagesdosis) erreicht. Sehr wahrscheinlich sättigt sich der gesunde Organismus mit dem Vitamin ab und scheidet die darüber *hinaus zugeführte Menge in* den Harn aus (Schroeder Harris und Ray, Johnson und Zilva)

Bei Vitamin-C-Mangel bleibt dieser Anstieg in der Ausscheidung unter gleichen Bedingungen aus, und zwar entspricht das Maß der Verzögerung der Größe des Vitamin-C-Defizits im Organismus. Zur Erkennung von Vitamin-C-Mangelzuständen kann man aber auch so vorgehen, daß man größere Mengen des reinen Vitamin C — $^1/_2$—2 g — innerhalb weniger Stunden gibt und den Harn 3—5 Stunden nach der letzten Gabe untersucht. Bei dieser Methode ist das Vitamin-C-Defizit als behoben anzusehen, wenn sich die Reduktionskraft des Harnes bei dem angegebenen Zeitpunkt verdoppelt hat und 5 mg% übersteigt (Gander und Niederberger)

Handelspräparate. In den Handel kommt das reine kristallisierte Vitamin C in Tabletten und Ampullen von 0 05 und 0,1 g Bekannte Handelspräparate sind das Cebion Merck, das Redoxon Hoffmann La Roche und das Cantan der I. G Farbenindustrie. Die Anwendung erfolgt peroral und parenteral.

Bedeutung des Vitamin C im Organismus. Im Hinblick *auf die* auffallend hohe reversible Reduktionskraft der Ascorbinsäure und ihr reichliches Vorkommen gerade in grünen Pflanzenteilen hat man sofort an eine prinzipielle Bedeutung des C-Vitamins für fundamentale Lebensvorgänge in der Pflanze, wie Atmung und Gärung gedacht. Doch ist bis heute die genaue Aufgabe des C-Vitamins im Zelleben noch ungeklärt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Ascorbinsäure durch ihr Redoxpotential die Rolle eines wichtigen Zwischenakzeptors im Ablauf der Oxydations- bzw Dehydrierungsprozesse spielt.

Das klinische Bild der C-Avitaminose ist durch das Darniederliegen einer Reihe von Zellfunktionen gekennzeichnet. Charakteristisch für den Skorbut sind die Blutungen, die auf die Unfähigkeit der Endothelzellen zurückgeführt werden, die notwendige intrazelluläre Kittsubstanz zu produzieren. Und zwar kann man nach Untersuchungen an gezüchtetem Gewebe annehmen, daß die Ascorbinsäure der Stoff ist, *ohne* den die Stützgewebe keinen zwischenzelligen

vitaminosen 10—15 mg erforderlich. Folgende Tabelle (nach Wachholder) zeigt die Mengen Frauen bzw Kuhmilch, die zur Deckung des Vitamin-C-Bedarfs gegeben werden müssen

Mittlerer Vitamin-C Gehalt in mg %		Täglicher Mindestbedarf des menschlichen Säuglings zum Schutze gegen	
		akute C-Avitaminose 5 mg	latente C-Hypovitaminose 10—15 mg
		enthalten in	
A. Frische Milch			
I. Frauenmilch			
Erst kurze Zeit stillende Mütter	4,4	115 ccm	280—345 ccm
Lange Zeit stillende Ammen	2,5	200	400—600
II. Kuhmilch (Vollmilch) Roh oder pasteurisiert	1,8	400 „	800—1200
B. 6—8 Stunden gestandene Milch			
I. Frauenmilch	2,0—3 4	150—250	300—750
II. Kuhmilch	0—0,5	>1000	>2000—3000

Diese Tabelle beweist, daß besonders beim künstlich ernährten Säugling die Gefahr eines C-Mangels besteht. Tatsächlich weisen eine große Anzahl aller kranken, künstlich ernährten Säuglinge C-Hypovitaminosen verschiedenen Grades auf Widenbauer empfiehlt daher bei diesen Kindern tägliche Zulagen von 20—40 mg Ascorbinsäure.

Beim Erwachsenen liegt der tägliche Vitamin C-Bedarf um 50 mg dabei ist freilich zu beachten, daß der Vitaminbedarf des Menschen von mancherlei Faktoren abhängig und sicher großen Schwankungen unterworfen ist davon wird bei der klinischen Anwendung der Ascorbinsäure noch öfter die Rede sein. Bei der Frage des Vitamin C-Bedarfes des Menschen ist es sehr wichtig daß (nach Tierversuchen zu schließen) beim Skorbut eine enge Beziehung zwischen Erkrankungsverlauf und Vitaminzufuhr besteht. Es genügen bereits kleine Vitamin C-Mengen, um den Ausbruch klinisch nachweisbarer Skorbutsymptome zu verhindern, obwohl schon pathologisch-anatomisch sichere Veränderungen im Sinne eines Skorbuts vorliegen.

Auffallend ist bei einem Vergleich mit den täglichen Bedarfsmengen an anderen Vitaminen die Tatsache, daß vom Vitamin C eine sehr viel größere Dosis benötigt wird. Das Vitamin C unterscheidet sich auch darin von anderen Vitaminen, daß eine Hypervitaminose, bisher jeden falls nicht bekannt geworden ist.

Ausscheidung Bei einer gewöhnlichen Kost werden nur ganz geringe Mengen Vitamin C im Harn ausgeschieden. Das Reduktionsvermögen des normalen menschlichen Urines ist zum überwiegenden Teil nicht auf Ascorbin-

ıro zu beziehen. Es ist bisher noch nicht mit Sicherheit gelungen, bei nor
ılem Vitamin C-Gehalt der Nahrung Ascorbinsäure im Harn nachzu
ısen. Dagegen ist die Steigerung des Reduktionsvermögens im Harn nach
ıfuhr reichlicher Mengen von Vitamin C zum größten Teil auf Ascorbin
ıre zurückzuführen. Aus solchen Harnen konnte l Ascorbinsäure in kristalli
ırter Form isoliert werden.

Bei täglicher Darreichung größerer Mengen von Ascorbinsäure, z. B
0 mg ist nämlich eine von Tag zu Tag ansteigende Ausscheidung im Harn
ıtzustellen, die ungefähr am 4 Tage nach Beginn der Belastung
ıt dem Vitamin den Höchstwert (80—90% der Tagesdosis) erreicht.
ıhr wahrscheinlich sättigt sich der gesunde Organismus mit dem Vita-
ın ab und scheidet die darüber hinaus zugeführte Menge in den Harn
ıs (Schroeder Harris und Ray Johnson und Zilva)

Bei Vitamin C-Mangel bleibt dieser Anstieg in der Ausscheidung unter
eichen Bedingungen aus, und zwar entspricht das Maß der Verzögerung der
röße des Vitamin C-Defizits im Organismus. Zur Erkennung von Vitamin
-Mangelzuständen kann man aber auch so vorgehen, daß man größere
lengen des reinen Vitamin C — $^1/_2$—2 g — innerhalb weniger Stunden gibt
ıd den Harn 3—5 Stunden nach der letzten Gabe untersucht. Bei dieser
lethode ist das Vitamin-C-Defizit als behoben anzusehen, wenn sich die
eduktionskraft des Harnes bei dem angegebenen Zeitpunkt verdoppelt hat
ıd 5 mg% übersteigt (Gander und Niederberger)

Handelspräparate. In den Handel kommt das reine kristallisierte
Vitamin C in Tabletten und Ampullen von 0 05 und 0 1 g Bekannte Handels-
räparate sind das Cebion Merck, das Redoxon Hoffmann La Roche und das
antan der I. G Farbenindustrie. Die Anwendung erfolgt peroral und
arenteral.

Bedeutung des Vitamin C im Organismus. Im Hinblick auf die auf
allend hohe reversible Reduktionskraft der Ascorbinsäure und ihr reich
iches Vorkommen gerade in grünen Pflanzenteilen hat man sofort an
ine prinzipielle Bedeutung des C-Vitamins für fundamentale Lebens
vorgänge in der Pflanze, wie Atmung und Gärung gedacht. Doch ist bis heute
lie genaue Aufgabe des C-Vitamins im Zelleben noch ungeklärt. Es ist sehr
wahrscheinlich, daß die Ascorbinsäure durch ihr Redoxpotential die Rolle
ines wichtigen Zwischenakzeptors im Ablauf der Oxydations- bzw Dehydrie-
rungsprozesse spielt.

Das klinische Bild der C-Avitaminose ist durch das Darniederliegen einer
Reihe von Zellfunktionen gekennzeichnet. Charakteristisch für den Skorbut
sind die Blutungen, die auf die Unfähigkeit der Endothelzellen zurückgeführt
werden, die notwendige intrazelluläre Kittsubstanz zu produzieren. Und zwar
kann man nach Untersuchungen an gezüchtetem Gewebe annehmen, daß die
Ascorbinsäure der Stoff ist, ohne den die Stützgewebe keinen zwischenzelligen

vitaminosen 10—15 mg erforderlich. Folgende Tabelle (nach Wa cholder) zeigt die Mengen Frauen- bzw. Kuhmilch, die zur Deckung des Vitamin-C-Bedarfs gegeben werden müssen.

Mittlerer Vitamin-C-Gehalt in mg %		Täglicher Mindestbedarf des menschlichen Säuglings zum Schutze gegen	
		akute C-Avitaminose 5 mg	latente C-Hypovitaminose 10—15 mg
		enthalten in	
A. Frische Milch			
I. Frauenmilch			
Erst kurze Zeit stillende Mütter	4,4	115 ccm	230—345 ccm
Lange Zeit stillende Ammen	2,5	200	400—600
II. Kuhmilch (Vollmilch) Roh oder pasteurisiert	1,3	400	800—1200
B. 6—8 Stunden gestandene Milch			
I. Frauenmilch	2,0—3,4	150—250	300—750
II. Kuhmilch	0—0,5	>1000	>2000—3000

Diese Tabelle beweist, daß besonders beim künstlich ernährten Säugling die Gefahr eines C-Mangels besteht. Tatsächlich weisen eine große Anzahl aller kranken, künstlich ernährten Säuglinge C-Hypovitaminosen verschiedenen Grades auf. Widenbauer empfiehlt daher bei diesen Kindern tägliche Zulagen von 20—40 mg Ascorbinsäure.

Beim Erwachsenen liegt der tägliche Vitamin-C-Bedarf um 50 mg; dabei ist freilich zu beachten, daß der Vitaminbedarf des Menschen von mancherlei Faktoren abhängig und sicher großen Schwankungen unterworfen ist; davon wird bei der klinischen Anwendung der Ascorbinsäure noch öfter die Rede sein. Bei der Frage des Vitamin-C-Bedarfes des Menschen ist es sehr wichtig, daß (nach Tierversuchen zu schließen) beim Skorbut eine enge Beziehung zwischen Erkrankungsverlauf und Vitaminzufuhr besteht. Es genügen bereits kleine Vitamin-C-Mengen, um den Ausbruch klinisch nachweisbarer Skorbutsymptome zu verhindern, obwohl schon pathologisch-anatomisch sichere Veränderungen im Sinne eines Skorbuts vorliegen.

Auffallend ist bei einem Vergleich mit den täglichen Bedarfsmengen an anderen Vitaminen die Tatsache, daß vom Vitamin C eine sehr viel größere Dosis benötigt wird. Das Vitamin C unterscheidet sich auch darin von anderen Vitaminen, daß eine Hypervitaminose, bisher jedenfalls, nicht bekannt geworden ist.

Ausscheidung. Bei einer gewöhnlichen Kost werden nur ganz geringe Mengen Vitamin C im Harn ausgeschieden. Das Reduktionsvermögen des normalen menschlichen Urines ist zum überwiegenden Teil nicht auf Ascorbin-

säure zu beziehen. Es ist bisher noch nicht mit Sicherheit gelungen, bei normalem Vitamin C-Gehalt der Nahrung Ascorbinsäure im Harn nachzuweisen. Dagegen ist die Steigerung des Reduktionsvermögens im Harn nach Zufuhr reichlicher Mengen von Vitamin C zum größten Teil auf Ascorbinsäure zurückzuführen. Aus solchen Harnen konnte l Ascorbinsäure in kristallisierter Form isoliert werden.

Bei täglicher Darreichung größerer Mengen von Ascorbinsäure, z. B 300 mg ist nämlich eine von Tag zu Tag ansteigende Ausscheidung im Harn festzustellen, die ungefähr am 4 Tage nach Beginn der Belastung mit dem Vitamin den Höchstwert (80—90% der Tagesdosis) erreicht. Sehr wahrscheinlich sättigt sich der gesunde Organismus mit dem Vitamin ab und scheidet die darüber hinaus zugeführte Menge in den Harn aus (Schroeder Harris und Ray Johnson und Zilva)

Bei Vitamin C-Mangel bleibt dieser Anstieg in der Ausscheidung unter gleichen Bedingungen aus, und zwar entspricht das Maß der Verzögerung der Größe des Vitamin C-Defizits im Organismus. Zur Erkennung von Vitamin C-Mangelzuständen kann man aber auch so vorgehen, daß man größere Mengen des reinen Vitamin C — $^1/_2$—2 g — innerhalb weniger Stunden gibt und den Harn 3—5 Stunden nach der letzten Gabe untersucht. Bei dieser Methode ist das Vitamin-C-Defizit als behoben anzusehen, wenn sich die Reduktionskraft des Harnes bei dem angegebenen Zeitpunkt verdoppelt hat und 5 mg% übersteigt (Gander und Niederberger)

Handelspräparate. In den Handel kommt das reine kristallisierte Vitamin C in Tabletten und Ampullen von 0 05 und 0 1 g Bekannte Handelspräparate sind das Cebion Merck, das Redoxon Hoffmann La Roche und das Cantan der I. G Farbenindustrie. Die Anwendung erfolgt peroral und parenteral.

Bedeutung des Vitamin C im Organismus. Im Hinblick auf die auffallend hohe reversible Reduktionskraft der Ascorbinsäure und ihr reichliches Vorkommen gerade in grünen Pflanzenteilen hat man sofort an eine prinzipielle Bedeutung des C-Vitamins für fundamentale Lebensvorgänge in der Pflanze, wie Atmung und Gärung gedacht. Doch ist bis heute die genaue Aufgabe des C-Vitamins im Zelleben noch ungeklärt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Ascorbinsäure durch ihr Redoxpotential die Rolle eines wichtigen Zwischenakzeptors im Ablauf der Oxydations- bzw Dehydrierungsprozesse spielt.

Das klinische Bild der C-Avitaminose ist durch das Darniederliegen einer Reihe von Zellfunktionen gekennzeichnet. Charakteristisch für den Skorbut sind die Blutungen, die auf die Unfähigkeit der Endothelzellen zurückgeführt werden, die notwendige intrazelluläre Kittsubstanz zu produzieren. Und zwar kann man nach Untersuchungen an gezüchtetem Gewebe annehmen, *daß* die Ascorbinsäure der Stoff ist, ohne den die Stützgewebe keinen zwischenzelligen

vitaminosen 10—15 mg erforderlich. Folgende Tabelle (nach Wacholder) zeigt die Mengen Frauen- bzw. Kuhmilch, die zur Deckung des Vitamin-C-Bedarfs gegeben werden müssen.

	Mittlerer Vitamin-C-Gehalt in mg %	Täglicher Mindestbedarf des menschlichen Säuglings zum Schutze gegen akute C-Avitaminose 5 mg	Täglicher Mindestbedarf des menschlichen Säuglings zum Schutze gegen latente C-Hypovitaminose 10—15 mg
		enthalten in	
A. Frische Milch			
I. Frauenmilch			
Erst kurze Zeit stillende Mütter	4,4	115 ccm	230—345 ccm
Lange Zeit stillende Ammen	2,5	200 „	400—600
II. Kuhmilch (Vollmilch) Roh oder pasteurisiert	1,3	400 „	800—1200
B. 6—8 Stunden gestandene Milch			
I. Frauenmilch	2,0—3,4	150—250	300—750
II. Kuhmilch	0—0,5	> 1000	> 2000—3000

Diese Tabelle beweist, daß besonders beim künstlich ernährten Säugling die Gefahr eines C-Mangels besteht. Tatsächlich weisen eine große Anzahl aller kranken, künstlich ernährten Säuglinge C-Hypovitaminosen verschiedenen Grades auf. Widenbauer empfiehlt daher bei diesen Kindern tägliche Zulagen von 20—40 mg Ascorbinsäure.

Beim Erwachsenen liegt der tägliche Vitamin-C-Bedarf um 50 mg; dabei ist freilich zu beachten, daß der Vitaminbedarf des Menschen von mancherlei Faktoren abhängig und sicher großen Schwankungen unterworfen ist; davon wird bei der klinischen Anwendung der Ascorbinsäure noch öfter die Rede sein. Bei der Frage des Vitamin-C-Bedarfes des Menschen ist es sehr wichtig, daß (nach Tierversuchen zu schließen) beim Skorbut eine enge Beziehung zwischen Erkrankungsverlauf und Vitaminzufuhr besteht. Es genügen bereits kleine Vitamin-C-Mengen, um den Ausbruch klinisch nachweisbarer Skorbutsymptome zu verhindern, obwohl schon pathologisch-anatomisch sichere Veränderungen im Sinne eines Skorbuts vorliegen.

Auffallend ist bei einem Vergleich mit den täglichen Bedarfsmengen an anderen Vitaminen die Tatsache, daß vom Vitamin C eine sehr viel größere Dosis benötigt wird. Das Vitamin C unterscheidet sich auch darin von anderen Vitaminen, daß eine Hypervitaminose, bisher jedenfalls, nicht bekannt geworden ist.

Ausscheidung. Bei einer gewöhnlichen Kost werden nur ganz geringe Mengen Vitamin C im Harn ausgeschieden. Das Reduktionsvermögen des normalen menschlichen Urines ist zum überwiegenden Teil nicht auf Ascorbin-

säure zu beziehen. Es ist bisher noch nicht mit Sicherheit gelungen, bei normalem Vitamin-C-Gehalt der Nahrung Ascorbinsäure im Harn nachzuweisen. Dagegen ist die Steigerung des Reduktionsvermögens im Harn nach Zufuhr reichlicher Mengen von Vitamin C zum größten Teil auf Ascorbinsäure zurückzuführen. Aus solchen Harnen konnte l Ascorbinsäure in kristallisierter Form isoliert werden.

Bei täglicher Darreichung größerer Mengen von Ascorbinsäure, z. B 300 mg ist nämlich eine von Tag zu Tag ansteigende Ausscheidung im Harn festzustellen, die ungefähr am 4 Tage nach Beginn der Belastung mit dem Vitamin den Höchstwert (80—90% der Tagesdosis) erreicht. Sehr wahrscheinlich sättigt sich der gesunde Organismus mit dem Vitamin ab und scheidet die darüber hinaus zugeführte Menge in den Harn aus (Schroeder Harris und Ray, Johnson und Zilva)

Bei Vitamin C-Mangel bleibt dieser Anstieg in der Ausscheidung unter gleichen Bedingungen aus, und zwar entspricht das Maß der Verzögerung der Größe des Vitamin C-Defizits im Organismus. Zur Erkennung von Vitamin C-Mangelzuständen kann man aber auch so vorgehen, daß man größere Mengen des reinen Vitamin C — $^1/_2$—2 g — innerhalb weniger Stunden gibt und den Harn 3—5 Stunden nach der letzten Gabe untersucht. Bei dieser Methode ist das Vitamin C-Defizit als behoben anzusehen, wenn sich die Reduktionskraft des Harnes bei dem angegebenen Zeitpunkt verdoppelt hat und 5 mg% übersteigt (Gander und Niederberger)

Handelspräparate. In den Handel kommt das reine kristallisierte Vitamin C in Tabletten und Ampullen von 0 05 und 0 1 g Bekannte Handelspräparate sind das Cebion Merck, das Redoxon Hoffmann La Roche und das Cantan der I. G Farbenindustrie. Die Anwendung erfolgt peroral und parenteral.

Bedeutung des Vitamin C im Organismus. Im Hinblick auf die auffallend hohe reversible Reduktionskraft der Ascorbinsäure und ihr reichliches Vorkommen gerade in grünen Pflanzenteilen hat man sofort an eine prinzipielle Bedeutung des C-Vitamins für fundamentale Lebensvorgänge in der Pflanze, wie Atmung und Gärung gedacht. Doch ist bis heute die genaue Aufgabe des C-Vitamins im Zelleben noch ungeklärt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Ascorbinsäure durch ihr Redoxpotential die Rolle eines wichtigen Zwischenakzeptors im Ablauf der Oxydations- bzw Dehydrierungsprozesse spielt.

Das klinische Bild der C-Avitaminose ist durch das Darniederliegen einer Reihe von Zellfunktionen gekennzeichnet. Charakteristisch für den Skorbut sind die Blutungen, die auf die Unfähigkeit der Endothelzellen zurückgeführt werden, die notwendige intrazelluläre Kittsubstanz zu produzieren. Und zwar kann man nach Untersuchungen an gezüchtetem Gewebe annehmen, daß die Ascorbinsäure der Stoff ist, ohne den die Stützgewebe keinen zwischenzelligen

Die bekannten Veränderungen am Knochensystem bei der C-Avitaminose beruhen in der Hauptsache auf der völligen Desorganisation der Knorpelzellen, die zu osteoporotischen Bildern und Frakturen führt. Typisch für den Skorbut sind Ablösungen der Epiphyse, Blutungen im Markraum und an den Frakturstellen. Im Geschlechtsapparat von Meerschweinchen treten bei C-Avitaminose und Hypovitaminose typische Veränderungen auf. So kommt es im Ovarium zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Zerstörung des Follikelapparates und der Eizellen. Bei hochgradiger Avitaminose sind primordiale Follikel nur ganz vereinzelt vorhanden. Ganz besonders charakteristisch ist jedoch das Fehlen der Corpora lutea. Diese ziemlich rasch eintretenden Schädigungen sind im allgemeinen reversibel, nur bei sehr weitgehenden Veränderungen wird der Prozeß irreversibel.

Pathogenetisch stellt der Skorbut jedoch sicher keine einheitliche Erkrankung dar. Dafür spricht die Tatsache, daß bei der Ratte Skorbut durch Entziehung aller wasserlöslichen Vitamine hervorgerufen werden kann (Kollath).

Nach experimentellen Untersuchungen und auch nach Beobachtungen beim Menschen scheint es, daß Beri Beri und Skorbut eine gemeinsame Krankheitsgrundlage haben. In ähnlicher Weise beruht die Sprue auf einem gleichzeitigen B_2 und C-Mangel. Nach Slot ist die Sprue als eine besondere Form der C-Avitaminose aufzufassen, die bei starker Lichteinwirkung in den Tropen auftritt. Die Anämie bei Sprue wird als Zeichen eines Vitamin B_2-Mangels aufgefaßt.

Pharmakologie. Bis zur Isolierung der l-Ascorbinsäure war unsere Kenntnis von der Wirkung des C-Vitamins eng begrenzt, sie reichte über die wohlbekannten klinisch und pathologisch-anatomisch feststellbaren Ausfallserscheinungen bei der C-Avitaminose, dem Skorbut, kaum hinaus. Erst als in dem reinen isolierten C-Vitamin eine wohldefinierte chemische Substanz vorlag, ließ sich eine genaue pharmakologische Analyse durchführen. Dabei mußte zunächst die Frage offengelassen werden, wieweit die allgemeinen Wirkungen der Ascorbinsäure mit ihrer antiskorbutischen Wirksamkeit im Zusammenhang stehen. Ebenso erlauben die pharmakologischen Eigenschaften des isolierten C-Vitamins keinen Rückschluß auf die Pathogenese des Skorbuts.

Eine genaue pharmakologische Analyse der Ascorbinsäure war schon deshalb von besonderem Interesse, weil sich bei den übrigen isolierten Vitaminen gezeigt hatte, daß die Wirkungsweise der Vitamine in keiner Weise durch die Ausfallserscheinungen bei den entsprechenden Avitaminosen geklärt werden kann. Ähnlich wie Bürgi es für das Chlorophyll zeigen konnte, haben die aus ihrem Verband herausgelösten Vita

mine neue und unerwartete physiologische Eigenschaften, die ihre Einreihung unter die Heilstoffe, ja sogar unter die wirksamsten, die wir kennen, rechtfertigen, darauf wurde an anderer Stelle bereits kurz hingewiesen

Bei der Bestimmung der Toxizität hat sich gezeigt, daß die Ascorbinsäure peroral wie auch parenteral in ganz erheblichen Dosen ohne jede schädliche Wirkung vertragen wird. Nach der intravenösen Injektion von relativ sehr großen Mengen Ascorbinsäure wird der Blutdruck der Versuchstiere vorübergehend gesenkt. Daß das Vitamin C sehr wahrscheinlich eine wichtige Rolle im pflanzlichen und tierischen Organismus spielt, zeigt die Möglichkeit, einer Aktivierung verschiedener Fermente durch die Ascorbinsäure. So ist das Vitamin C z. B ein Aktivator eiweißspaltender Fermente wie des Papains (Maschmann und Helmert) des Kathepsins (v Euler, Karrer und Zehender) und der Arginase (Edlbacher und Leuthardt) Intravenöse Injektionen der Ascorbinsäure erhöhen die Katalaseaktivität des Blutes (Jusatz) Sehr wichtig für die Erklärung von klinischen Beobachtungen über die Beeinflussung des Gerinnungsvorganges ist der durch Kühnau erbrachte Nachweis, daß durch die l Ascorbinsäure in vitro bei einem $p_H > 7{,}4$ die Gerinnung des Blutes beschleunigt wird und daß dieser Effekt der Ascorbinsäure durch Spuren von Eisen verstärkt wird Kühnau erklärt die gerinnungsfördernde Wirkung der Ascorbinsäure mit einer Aktivierung des Thrombins Allerdings hat der Gerinnungseffekt des Vitamin C nichts mit seinem Vitamincharakter zu tun. Er beruht vielmehr auf dem Reduktionsvermögen der Ascorbinsäure und ist allen auch antiskorbutisch unwirksamen Ascorbinsäureisomeren und homologen gemeinsam (Kühnau)

Interessant und sehr wahrscheinlich auch von physiologischer Bedeutung ist die Beobachtung daß die Ascorbinsäure die Aktivität verschiedener körpereigener Stoffe wie z. B des Adrenalins des Cholins, zu steigern vermag Von ganz besonderer Wichtigkeit ist dabei die Aktivierung des Adrenalins durch die Ascorbinsäure, die experimentell sowohl am Blutdruck wie am Kaninchenuterus nachgewiesen wurde (Kreitmair) In vitro vermag die Ascorbinsäure die Oxydation des Adrenalins an der Luft, die durch die Rötung leicht kenntlich ist, weitgehend zu verhindern (Schroeder) Vielleicht gibt diese Beobachtung die Erklärung für die Steigerung der Adrenalinwirkung durch das Vitamin C Nach den bisherigen Untersuchungen scheint das Vitamin C überhaupt eine Rolle in der Physiologie der Nebenniere zu spielen Daraufhin deutet die Hypertrophie der Nebenniere beim Skorbut und auch die Beobachtung von H. v Euler daß Adrenalininjektionen den C-Vitamin-Gehalt der Nebenniere herabsetzen. Auf enge Beziehungen zwischen Nebenniere und Vitamin C weisen eben

falls die beobachteten günstigen Einwirkungen des Vitamin C bei Störungen im Pigmentstoffwechsel, von denen später noch die Rede sein wird. In ähnlicher Weise, wie beim Adrenalin, kann übrigens das Vitamin C die Bildung von melanoidem Pigment verhindern (v Szent Györgyi) In der letzten Zeit hat man außerdem noch gefunden, daß die Wirkung des Rindenhormons der Nebenniere bei der Addisonschen Krankheit durch Zusatz von Vitamin C verstärkt wird Die Rolle des Vitamin C als Aktivator erstreckt sich bei weitem nicht auf alle körper eigenen Substanzen bzw Hormone. So ist z. B die Beziehung des Vita min C zum Schilddrüseninkret noch nicht völlig geklärt. Während Löhr auf Grund von Blutjodbestimmungen einen Antagonismus zwi schen der Ascorbinsäure und dem Thyroxin annimmt, scheint nach andern Untersuchungen eher ein synergistisches Verhalten zwischen beiden Stoffen zu bestehen Im Kaulquappenversuch ließ sich keiner lei Beeinflussung der Thyroxinwirkung durch das Vitamin C feststellen (Dormann und Schroeder, Schäfer) Einen ausgesprochen hemmen den Einfluß besitzt das Vitamin C auf pflanzliche β-Amylasen und auf die tierische Pankreasamylase. Ebenso wird die zuckerspaltende β-h Fructosidase in physiologischer Konzentration durch dieses Vitamin stark gehemmt. In gewissen Fällen ist die Wirksamkeit der Ascorbinsäure an einen normalen Stoffwechsel gebunden, so z. B hinsichtlich des Insulins Neuerdings ist beobachtet worden, daß nach Injektion von Ascorbinsäure der Esterasegehalt von Blut und Organen ansteigt. Die Neubildung des Esterasesymplex erfolgt ver mutlich in der Leber

Von nicht geringer praktischer Bedeutung ist der Befund, daß die Ascorbin säure die Wirksamkeit wichtiger Arzneimittel zu steigern und ihre Toxizität herabzusetzen vermag (v Auler) In einigen Fällen, so z. B beim Germanin, sind durch diese Feststellung der Behandlung mit dem Mittel neue Möglich keiten erschlossen worden und bereits für die Praxis und Klinik nutzbar gemacht worden. Übrigens ist in vitro auch eine Entgiftung des Diphtherietoxins durch Ascorbinsäure beobachtet worden (Harde und Philippe)

Therapeutische Versuche, die auf diese Beobachtung hin durchgeführt wor den sind, haben ergeben, daß durch Verabreichung von ascorbinsäurehaltigen Nebennierenrindenextrakten bei diphtherischer Kreislaufschwäche eine Besserung erzielt werden kann. Ascorbinsäure allein erwies sich als wirkungslos. Die günstige Allgemeinwirkung des C-Vitamins bei der Diphtherie ist sicher auf die Behebung des besonders großen Vitamindefizits bei dieser Krankheit zurückzuführen. Der C-Gehalt der Nebenniere ist bei der Diphtherieintoxi kation erheblich herabgesetzt.

Bei der bekannten Bedeutung des Vitamin C für die Oxydationsvorgänge des pflanzlichen und tierischen Organismus war es naheliegend, auch an Be ziehungen dieses Vitamins zum Stoffwechsel des Krebs

gewebes zu denken. Eine eingehende Untersuchung dieser Frage hat nun im wesentlichen ergeben, daß weder Vitamin C-freie Ernährung noch Darreichung großer Dosen von Ascorbinsäure einen erkennbaren Einfluß auf die Wachstumsgeschwindigkeit transplantierter Tumoren und auf die Lebensdauer krebskranker Tiere hat (Stepp und Schroeder-Hörner). Auffallend, aber noch unerklärt ist der hohe Gehalt der Milz von tumorkranken Mäusen an jodbindenden Substanzen.

Ähnlich wie das Adrenalin wird auch das Serumbilirubin durch das Vitamin C vor dem oxydierenden Einfluß des Luftsauerstoffs geschützt. Mit Ascorbinsäure behandelte ikterische Seren geben eine negative Diazoreaktion nach H. v. d. Bergh, eine Erscheinung, die nach Lauersen und Sauerbruch auf eine Blockierung der kuppelnden Gruppen des Bilirubins durch Vitamin C zurückzuführen ist.

Bei den naheliegenden Beziehungen des Vitamin C zum Blut ist natürlich sehr eingehend die Wirkung der Ascorbinsäure auf die Blutregeneration untersucht worden. Dabei hat sich in der Tat gezeigt, daß die Ascorbinsäure auf das Blutbild von „saponinanämischen“ Katzen eine blutregenerierende Wirkung auszuüben vermag; sowohl bei peroraler und parenteraler Darreichung wurde ein Ansteigen der Erythrocyten und des Hämoglobins beobachtet (Kreitmair).

Eine Beeinflussung der Reticulocyten im Blut haben Seyderhelm und Grebe beobachtet. Perorale und parenterale Gaben von 10—140 mg Ascorbinsäure vermögen in 5 Stunden die Reticulocytenzahl auf das Zwei- bis Dreifache des Ausgangswertes zu steigern. Allerdings handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit nicht um eine echte Mehrbildung von roten Blutkörperchen im Knochenmark, sondern um eine Ausschüttung startbereiter jugendlicher Zellen.

Direkte allgemeine Stoffwechselwirkungen besitzt die Ascorbinsäure anscheinend nicht. Sowohl der Gasaustausch wie auch der Eiweiß-, Fett- und Mineralstoffwechsel bleiben nach peroral und intravenös verabfolgter Ascorbinsäure unbeeinflußt (Kreitmair, Stepp). In ihrem Mechanismus ungeklärt ist bisher die Beobachtung, daß nach der intravenösen Injektion von allerdings ziemlich großen Ascorbinsäuredosen der Blutzucker des stoffwechselgesunden Menschen deutlich absinkt (Stepp, Schroeder und Altenburger). Sehr wahrscheinlich liegt jedoch der Angriffspunkt des Vitamin C im Kohlehydratstoffwechsel der Leber, und zwar scheint die Ascorbinsäure den durch Thyroxin gesteigerten Glykogenabbau in der Leber zu hemmen (Altenburger).

Wechselbeziehungen. Die Isolierung und Synthese der wichtigsten Vitamine hat auch neue Einblicke in die Wechselbeziehungen der Vitamine ermöglicht. Schon längst ist die Notwendigkeit eines Vitamin-

gleichgewichtes für den optimalen Ablauf lebenswichtiger Funktionen im tierischen Organismus bekannt. Die Hypervitaminosen, die durch einseitige Fütterung mit großen Vitaminmengen entstehen, werden als Korrelationsstörungen der Vitamine aufgefaßt. Durch gleichzeitige Darreichung von wasserlöslichen und fettlöslichen Vitaminen zusammen kann eine Hypervitaminose nicht erzeugt werden auch wenn die Vitamine in ganz großen Mengen gegeben werden. Für eine Beziehung zwischen den Vitaminen A und C scheint die Tatsache zu sprechen, daß in den Pflanzen Carotin (bzw Carotinoide) und Vitamin C in hoher Konzentration zusammen angetroffen werden (v Euler) Tatsächlich scheint nach neuen experimentellen Untersuchungen ein Antagonismus zwischen dem Vitamin A und dem Vitamin C zu bestehen, da eine gleichzeitige Zufütterung von entsprechenden Dosen Ascorbinsäure selbst bei übermäßiger Zufuhr von Vitamin A die A Hypervitaminose nicht zur Entwicklung kommen läßt (Wendt und Schroeder)

Die klinische Anwendung des C-Vitamins

Skorbut. Es ist ganz selbstverständlich, daß die klinische Anwendung des C-Vitamins in erster Linie dort am Platze ist, wo ein ausgesprochener C-Mangel vorliegt, also beim Skorbut und bei der sog Möller Barlowschen Krankheit Zwar kommen heute vollausgebildete C-Avitaminosen in unseren Breitengraden nicht mehr so häufig vor wie in früheren Zeiten Doch zeigt ein Blick in die einschlägige Literatur, daß der Skorbut auch bei uns durchaus keine seltene Erkrankung darstellt. Aus den außereuropäischen und auch den übrigen europäischen Ländern sind in den letzten Jahren immer wieder Berichte über Skorbutepidemien veröffentlicht worden In Deutschland selbst ist der Skorbut am wenigsten häufig zu finden. Seitdem man allgemein den skorbutischen und präskorbutischen Zuständen mehr Aufmerksamkeit geschenkt hat, sind diese Erkrankungen auch häufiger beobachtet worden. Besonders nach langen fortgesetzten Diätkuren bei Ulcus ventriculi, Typhus, Coeliacie und im Gefolge von länger sich hinziehenden Infektionen ist es notwendig auf Skorbutsymptome zu achten um gegebenenfalls rechtzeitig therapeutisch eingreifen zu können Alle Skorbuterkrankungen werden durch Ascorbinsäure in kurzer Zeit geheilt, selbst dann wenn man aus irgendwelchen Gründen keine vitaminreichen Nahrungsmittel gleichzeitig geben kann Eine geradezu schlagartige Besserung und Heilung des Skorbuts, selbst in sehr schweren Fällen erreicht man durch intravenöse Verabfolgung der Ascorbinsäure es werden dabei 50—100 mg des Vitamins täglich injiziert (Schultzer Bauke) In vielen Fällen ist die intravenöse Darreichung der Ascorbinsäure der peroralen deshalb

überlegen, weil unter bestimmten Umständen das per os verabreichte C-Vitamin im Magendarmkanal nur unvollständig oder überhaupt nicht resorbiert wird (Stopp) Tatsächlich sind Skorbutfälle beobachtet worden, die sich auf perorale Vitamin C-Behandlung refraktär verhielten, dann aber auf intravenöse Injektionen prompt reagierten

Dabei ist bemerkenswert, daß es bei Anwendung großer Mengen des reinen Vitamins zu einer kritischen Abfieberung kommt, während sonst ein lytischer Abfall der Temperatur die Regel ist. Man faßt daher heute das Fieber bei Skorbut als eine Dysergie mit besonderer Labilität der Wärmezentren auf

Die gute Verträglichkeit der Ascorbinsäure ist von besonderem Vorteil bei der Behandlung des kindlichen Skorbuts der Möller Barlowschen Krankheit, weil bekanntlich die Verabreichung von größeren Mengen Fruchtsaft bei Säuglingen und Kleinkindern zu Störungen im Magendarmkanal führen kann Bei der guten Löslichkeit des Mittels und seinem angenehmen Geschmack stößt die Behandlung der Kinder mit der reinen Ascorbinsäure auf keine Schwierigkeiten (Brugsch)

Im gegebenen Falle kann die Ascorbinsäure auch intramuskulär gegeben werden da, seitdem das Natriumsalz der Ascorbinsäure für die parenterale Darreichung benutzt wird, keine örtlichen Reizerscheinungen zu befürchten sind. Wie ausgezeichnet die Ascorbinsäure gerade bei der Möller Barlowschen Krankheit wirkt, beweisen Berichte, denen zufolge bei Kindern mit ausgedehnten Hautblutungen und röntgenologisch nachweisbaren Trümmerfeldzonen an den Knorpel Knochen Grenzen Heilung nach 2—3 Wochen eintrat.

Als Dosis gibt man Kindern 30—50 mg Ascorbinsäure täglich per os ein Mehr ist auch hier niemals von Schaden, da das Mittel ausgezeichnet vertragen wird und die Gefahr einer C-Hypervitaminose nicht besteht.

Hypovitaminosen. Das klinisch-diagnostische Schwergewicht liegt nicht mehr in dem wohlbekannten klassischen Bilde des Skorbuts sondern vielmehr in den präskorbutischen Formen den Hypovitaminosen. Als Hypovitaminosen bezeichnet man Krankheitsbilder unklarer Art, die durch eine Verarmung des Organismus an einem oder mehreren Vitaminen bedingt sind, ohne daß die typischen Symptome der Avitaminose vorliegen. Gerade beim Vitamin C war es schon experimentell aufgefallen, daß zwischen der Schwere der Skorbuterkrankung und der Menge des zugeführten C-Vitamin eine graduelle Abhängigkeit besteht. Die Spanne zwischen den Vitaminmengen, die gerade noch das Auftreten von klinischen Skorbuterscheinungen verhüten, und solchen, die notwendig sind, um auch pathologisch-anatomisch nachweisbare skorbutische Veränderungen, z. B an Zähnen und Knochen, zu verhindern, ist recht groß Auf den Menschen übertragen bedeuten diese Untersuchungs-

ergebnisse daß zwischen der untersten Grenze des rein klinisch zu bestimmenden Mindestbedarfs und einer optimalen Versorgung des Organismus eine große Spanne besteht.

In den vergangenen Jahren haben viele Forscher dem präskorbutischen oder hypovitaminotischen Symptomenkomplex besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Heute wird eine Reihe von Krankheitszuständen auf einen relativen C-Mangel zurückgeführt. Unter diese Krankheitsgruppe fallen z. B Neigung zu Zahnfleischblutungen, Frühlingsmüdigkeit, Anfälligkeit für katarrhalische Infekte des Magendarmkanals und der Luftwege, hartnäckige Pyurien, gewisse Kapillarblutungen und Zahnkaries (Morawitz Reyher)

Im Prodromalstadium des Skorbuts hat Morawitz besonders Klagen über Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Atemnot, Herzbeschwerden und rheumatische Schmerzen in den Unterschenkeln beobachtet. Bei Kindern sind als wesentliche Merkmale des relativen C-Mangels eine Hemmung des Fortschritts im Gewichts und Längenwachstum, Blässe, Abnahme der Eßlust eine Neigung zu Infekten, die auch als Dysergie bezeichnet wird, und das Auftreten von blutig-schleimigen Stühlen bezeichnet worden.

Nach Göthlin der mittels eines besonderen Tests die Kapillarfestigkeit prüft und damit objektiv schon ganz früh Stadien der C-Hypovitaminose erfassen zu können glaubt, besteht jedenfalls in Schweden bei Kindern vielfach eine Unterernährung in bezug auf Vitamin C

Ein tiefer Einblick in den Stoffwechsel des Vitamin C und ein Verständnis für das Entstehen einer C-Hypovitaminose konnte erst gewonnen werden, als man die reine Substanz in den Händen hatte und Untersuchungen in größerem Umfange ausgeführt werden konnten Dabei hat sich an Hand von Ausscheidungsversuchen ergeben, daß der Vitamin-C-Verbrauch des menschlichen Organismus bei vielen Krankheitszuständen gegenüber der Norm erhöht ist. Bewiesen wurde dies bei fieberhaften Infekten wie z. B Pneumonie, Gastroenteritis, Typhus, Tuberkulose und auffälligerweise auch beim Krebs und Diabetes (Schroeder) Es genügen aber schon fokale Infektionsherde um den Vitaminverbrauch zu steigern (Bircher) Die Beseitigung des Vitamin C-Defizits bei Infektionskrankheiten durch perorale bzw parenterale Verabreichung von Ascorbinsäure hat einen günstigen Einfluß auf den Ablauf der Erkrankung So haben Gander und Nieder berger allein mit Vitamin C die Pneumonie erfolgreich behandelt. Diese Beobachtungen erklären zwanglos und ohne auf eine Infektionstheorie zurückgreifen zu müssen das häufige Vorkommen von skorbutischen Zuständen im Gefolge von Seuchen

Bekannt ist seit langem, daß der wachsende Organismus viel größere Vitaminmengen benötigt als der erwachsene, das gleiche gilt für die

Zeit der Schwangerschaft und wie man neuerdings feststellen konnte auch für das Greisenalter (Gander und Niederberger)

Ferner hat Stepp darauf hingewiesen, daß für manche hypovitaminotische Zustände auch eine Störung in der Resorption der Vitamine die Ursache sein kann, z. B bei der chronischen Gastroenteritis, wo infolge der gesteigerten Dünndarmpassage weniger Vitamin resorbiert wird Ganz besonders mangelhaft ist die Resorption bei der Achylie, bei anaciden und subaciden Gastroenteritiden (Einhauser) Sicher spielt hier die schnelle Oxydation der Ascorbinsäure im alkalischen Medium zu einer unwirksamen Form eine wichtige Rolle. Zu berücksichtigen ist außerdem die Tatsache, daß das Vitamin C durch bestimmte Darmbakterien, z. B der Koligruppe und Paratyphus B besonders schnell zerstört wird. Dies könnte bei einer pathologischen Besiedlung des Magens und oberen Dünndarms mit solchen Bakterien zu einem erheblichen Vitaminverlust führen (Stepp und Schroeder)

Die Folgerungen für die Therapie liegen auf der Hand. Natürlich wird man eine Steigerung der Vitaminzufuhr bei allen genannten Zuständen durch eine geeignete Diät zu erreichen versuchen und erst bei völliger Appetitlosigkeit zu den isolierten Vitaminen Zuflucht nehmen.

Die Wirkung des Vitamin C bei Blutungen. Das Indikationsgebiet für die Ascorbinsäure hat sich durch die Erkenntnis daß, wie andere isolierte Vitamine, so auch die Ascorbinsäure als Heilstoff zu wirken vermag und als solcher außer den spezifischen antiskorbutischen Wirkungen neue und ganz unerwartete Heilwirkungen besitzt, ungemein erweitert (Pfannenstiel Stepp) Die Prüfung der klinischen Verwendungsmöglichkeiten des isolierten Vitamin C gestaltete sich dadurch leichter daß wie die pharmakologische Prüfung gezeigt hatte, die neue Substanz keine toxischen Wirkungen besitzt und sowohl peroral wie auch parenteral selbst in Dosen bis zu $^1/_2$ g und darüber hinaus ausgezeichnet vertragen wird

Als hervorstechendstes Symptom des Vitamin-C-Mangels sind allgemein die Blutungen bekannt. Es lag daher nahe, die Ascorbinsäure einmal bei Krankheiten zu versuchen, die mit Blutungen einhergehen Dabei zeigte sich nun in der Tat, daß die Ascorbinsäure in vielen Fällen als ein ganz ausgezeichnetes Hämostyptikum wirkt (Böger und Schroeder) Indiziert ist sie vor allem bei den hämorrhagischen Diathesen. Sowohl bei der Schönlein Henochschen Purpura als auch bei der essentiellen Thrombopenie, ist es gelungen, durch intravenöse Darreichung von Vitamin C in großen Mengen selbst schwerste Blutungen dieser Art zum Stillstand zu bringen.

Die manchmal schlagartige Besserung der im Gefolge von Infektions

krankheiten auftretenden hämorrhagischen Diathesen nach intravenöser Injektion von Ascorbinsäure und der erhöhte C-Vitaminverbrauch bei verschiedenen Infekten ließen daran denken, ob nicht die sogenannten Kapillartoxikosen im Sinne Schönlein Henochs C-Hypovitaminosen auf endogener Basis sind. Tatsächlich konnte Finkle bei verschiedenen Typen der *Purpura haemorrhagica ein Vitamin C-Defizit feststellen.*

Nicht gleichmäßig sind die Behandlungserfolge der Blutungen bei der Werlhofschen Erkrankung mit dem isolierten C-Vitamin Vielleicht helfen aber gerade die verschiedenen therapeutischen Erfahrungen bei dieser pathogenetisch keineswegs geklärten Krankheit dazu, daß wir einen besseren Einblick in das Wesen der Erkrankung bekommen.

Außerordentlich günstig kann auch die Hämophilie, diese so schwer zu behandelnde Erkrankung durch das reine Vitamin C beeinflußt werden. Die von Böger und Schroeder erstmalig beschriebenen guten Erfolge nach der Anwendung der Ascorbinsäure bei der gefürchteten Bluterkrankheit sind vielfach von anderer Seite bestätigt worden. Wie die Ascorbinsäure im einzelnen in den bei der Hämophilie veränderten Blutchemismus eingreift, ist noch nicht völlig geklärt. Tatsache ist jedoch, daß es durch eine perorale oder besser parenterale Behandlung mit dem reinen Vitamin C gelingt, die Blutungszeit und Blutgerinnungszeit von 6—10 Stunden auf wenige Minuten herabzusetzen und den Allgemeinzustand der Kranken erheblich zu bessern allerdings ist eine fortgesetzte oder nur durch kurze Pausen unterbrochene Behandlung mit dem C-Vitamin notwendig Des weiteren ist die Ascorbinsäure wie die klinischen Beobachtungen aus der letzten Zeit zeigen, von günstiger Wirkung bei Lungen (Alexander) Magendarm und Nierenblutungen und ferner bei postoperativen und den so gefürchteten postiktterischen und posttyphösen Blutungen. Ganz ausgezeichnet wirkt es bei den juvenilen Genitalblutungen (Vogt Jnnghans) Aber auch bei andern gynäkologischen Blutungen wie z. B den klimakterischen und präklimakterischen *Metrorrhagien, bei der Endometritis und Myom*blutung ist die parenterale Verabreichung von Ascorbinsäure (2mal täglich 50 mg) nach Junghans durchaus erfolgversprechend Notwendig für die Erzielung eines guten Erfolges bei Blutungen ist jedoch in vielen Fällen die parenterale Zufuhr des C-Vitamins, und zwar in Dosen von 200—500 mg täglich

Der Wirkungsmechanismus der Ascorbinsäure bei Blutungen ist noch nicht völlig geklärt. Es scheint, daß das Vitamin C eine Gefäßwirkung hat im Sinne einer Abdichtung der Kapillarwände dafür spricht die Beobachtung daß bei der Werlhofschen Krankheit z. B ein Stillstand der Blutungen schon dann eintreten kann wenn die Blutplättchen noch nicht angestiegen sind (Böger und Schroe

der). In den meisten Fällen von Thrombopenien kommt es nach der parenteralen Vitaminbehandlung zu einer gesteigerten Blutplättchenbildung. Nach dem ganzen Verhalten der Blutplättchen hat die Ascorbinsäure augenscheinlich einen günstigen Einfluß auf das Knochenmark im Sinne einer gesteigerten Thrombozytopoese. Selbstverständlich muß außerdem für die Erklärung der Vitamin-C-Wirkung bei Blutungen die Beobachtung von Kühnau herangezogen werden, daß die Blutgerinnung durch die Ascorbinsäure infolge einer Aktivierung des Thrombins beschleunigt wird.

Noch ungeklärt ist die Frage, ob die hämostyptische Wirkung des C-Vitamins an die beobachtete Zunahme des Albuminanteils im Blutplasma geknüpft ist. Nach parenteraler Darreichung der Ascorbinsäure steigt der Albumingehalt im Plasma beträchtlich an (Böger und Schroeder).

Durch diese mannigfaltigen Wirkungsmöglichkeiten der Ascorbinsäure wird die günstige Beeinflussung der genetisch ganz verschiedenen Blutungen verständlich. So ist es z. B. bei der Hämophilie die gerinnungsfördernde Eigenschaft der Ascorbinsäure, die in der Hauptsache als Heilfaktor angesehen werden muß. Bei den übrigen Diathesen ist es entweder die Einwirkung auf die Thrombozytopoese und auf die Kapillarfestigkeit, vielleicht auch der veränderte Blutchemismus oder es ist die Gesamtheit aller Einwirkungen der Ascorbinsäure, denen die hämostyptische Kraft zukommt.

Schon aus dem, was wir über den Wirkungsmechanismus des C-Vitamins wissen, ist ersichtlich, daß sein eigentliches Anwendungsgebiet die kapillären bzw. parenchymatösen Blutungen sind, wie sie bei den verschiedensten Krankheitszuständen auftreten. Bei Blutungen aus größeren Gefäßen wird die Ascorbinsäure bestenfalls nur unterstützend wirken können.

Vitamin C und rotes Blutbild. Die pharmakologische Prüfung der Ascorbinsäure hat, wie bereits erwähnt, eine deutliche Wirkung auf das rote Blutbild „saponinanämischer" Katzen ergeben. Beim Menschen hat sich eine direkte Einwirkung auf Hämoglobin und Erythrozyten jedoch nicht erkennen lassen (Böger und Martin).

Durch alleinige Vitamin-C-Darreichung gelingt es weder bei sekundären noch bei hämolytischen Anämien eine Besserung des Blutbildes zu erzielen. Für gewisse Beziehungen zwischen dem Vitamin C und dem blutbildenden System spricht allerdings der nach intravenöser Zufuhr des C-Vitamins beobachtete Retikulozytenanstieg im Blute (Seyderhelm und Grebe). Seyderhelm spricht sogar von einer „Blutverjüngung". Tatsächlich scheint die Ascorbinsäure bei der Behandlung der Biermerschen Anämie mit Campolon den Eintritt der Leberwirkung zu beschleunigen. Recht gute Erfolge mit der kombinierten Eisen-C-Vitamin-Behandlung

auch bei der sekundären und achlorhydrischen Anämie legen die Anwendung des C-Vitamins bei diesen Erkrankungen, jedenfalls als unterstützendes Therapeutikum nahe (Böger und Martin) Bei eisenempfindlichen Anämien hat sich als ganz außerordentlich wirksam die intravenöse Anwendung von ascorbinsaurem Eisen erwiesen, das als Ceferron im Handel ist.

Auf das weiße Blutbild übt das Vitamin C einen nennenswerten Einfluß nicht aus Die angeblich günstige Wirkung der Ascorbinsäure auf das leukämische Blutbild hat sich bei vielfacher Nachprüfung nicht bestätigt.

Dagegen hat sich das C-Vitamin bei intravenöser Anwendung als sehr wirksam bei der paroxysmalen Hämoglobinurie erwiesen. Auch in vitro vermag die Ascorbinsäure die Hämolyse zu hemmen.

Vitamin C und allergische Erkrankungen. Nach Untersuchungen von Hochwald besitzt die Ascorbinsäure eine antiallergische Wirkung Durch Injektion von Vitamin C gelingt es bei Meerschweinchen den anaphylaktischen Serumschock zu verhindern. Die parenterale Anwendung des Vitamin C bei verschiedenen allergischen Erkrankungen, wie z. B bei der allergischbedingten croupösen Pneumonie (Hochwald) und beim Asthma bronchiale (*Diehl*) hat bei Vorhandensein eines C-Defizits in der Tat recht günstige Ergebnisse gehabt.

Vitamin C und Pigmentstoffwechsel. Die Beziehung der Ascorbinsäure zum Pigmentstoffwechsel ist noch viel umstritten Dagegen ist eine pathologische Pigmentierung als Symptom verschiedener Avitaminosen wohlbekannt. Man nimmt sogar die Existenz von sog Pigmentvitaminen an sehr wahrscheinlich führen Vorgänge die den Avitaminosen nahestehen zur Bildung und Ablagerung pathologischer Hautpigmente (Morawitz) Natürlich ist damit nicht gesagt daß gerade das C-Vitamin das alleinige Pigmentvitamin ist. Nach einigen experimentellen und klinischen Beobachtungen scheint die Ascorbinsäure aber eine Bedeutung für die Pigmentbildung zu haben Die Feststellung daß die Ascorbinsäure in vitro die Bildung von Melanin hemmt (v Szent Györgyi) fand eine Ergänzung in anderen Untersuchungen die zeigten, daß auch die sog Dopareaktion, das ist die Dunkelfärbung der pigmentbildenden Zellen der Haut durch eine Lösung von Dioxyphenylalanin in Gewebsschnitten, durch die Anwesenheit von Ascorbinsäure verhindert wird (*Schroeder*) *Auffallend ist ferner* die Tatsache, daß sich die Ascorbinsäure in besonders hoher Konzentration in den Organen findet die für den Pigmentstoffwechsel eine Bedeutung haben nämlich in der Nebenniere und in der Hypophyse. Neuerdings ist das Vitamin C in ziemlich reichlicher Menge in der Haut selbst, und zwar in der Epidermis nachgewiesen worden (Girond und Mitarbeiter) Außer solchen Einzelfeststellungen hat man aber bisher keinen genauen Einblick in

die Beziehungen der Ascorbinsäure zum Pigment gewinnen können Man nimmt an, daß die Melanogenbildung durch das Vitamin C gehemmt wird. Tatsächlich ist eine Hemmung der Melanogenausscheidung nach Sonnenbestrahlung durch das Vitamin C beobachtet worden (Kahler und La Croix)

Nach praktischen Erfahrungen ist die Vitamin C-Behandlung gewisser pathologischer Pigmentierungen durchaus erfolgversprechend Bei der Addisonschen Krankheit kann man durch eine energische perorale oder parenterale Therapie mit dem C-Vitamin eine Aufhellung der Haut erzielen. In einigen Fällen hat die Hyperpigmentierung bei der gleichen Erkrankung nachdem die Krankheit selbst durch das Nebennierenrinden hormon erfolgreich behandelt war, erst auf Vitamin-C-Zufuhr günstig reagiert. Von guter Wirkung ist die Ascorbinsäure ferner, besonders bei parenteraler Darreichung bei chloasmaähnlichen Melanosen und pathologischen Pigmentierungen wie sie öfters bei chronischen Erkrankungen des Magendarmkanals, z. B der Gastroenteritis und der achlorhydrischen Anämie auftreten Krankheitssymptome, die auch als Addisonismus bezeichnet worden sind Die Erfolge mit dem Vitamin C bei anderen Hyperpigmentierungen wie dem Chloasma uterinum, sind bis jetzt nicht eindeutig

Die Behandlung der Störungen des Pigmentstoffwechsels mit der Ascorbinsäure geschieht übrigens ganz analog wie die der Blutungen Auch hier empfiehlt sich wenn die perorale Zufuhr Vitamin-C-reicher Nahrung oder die perorale Zufuhr der Ascorbinsäure nicht zum Ziele führt, eine energische parenterale Therapie.

Vitamin C und Magendarmkanal. Schon bei den Hypovitaminosen wurde erwähnt, daß bei bestimmten Erkrankungen des Magendarmkanals trotz ausreichender Vitaminzufuhr eine relative Vitaminverarmung entstehen kann, so z. B durch mangelhafte Resorption der Vitamine bei der chronischen Gastroenteritis. Außerdem muß man, wie gewisse Beobachtungen gezeigt haben, daran denken, daß bei der Achylie des Magens ein Absinken des Vitamin-C-Vorrats im Organismus trotz vitaminreicher Nahrung eintreten kann (Schnell Ragnar) Auf der anderen Seite hat besonders Verzár darauf hingewiesen daß einige Vitamine die Resorption von Nahrungsstoffen im Magendarmkanal durch Anregung der Darmzottenbewegung begünstigen. So ist eine Einwirkung auf die Resorptionsgeschwindigkeit z. B der Glukose für den Vitamin B-Komplex (Verzár) und das Vitamin C (Schroeder) nachgewiesen worden. Die Bedeutung des C-Vitamins für den Darmkanal geht auch daraus hervor daß die Dünndarmwand bei vielen Säugetieren mit zu den Ascorbinsäuredepots gehört. Dabei spielt es für die Speicherung der Ascorbinsäure in der Wand des Dünndarms keine Rolle, ob die Vitaminzufuhr peroral oder parenteral

erfolgt. Auffallenderweise wird bei C-Vitamin frei ernährten Meerschweinchen nach Einsetzen der Ascorbinsäurezufuhr die Dünndarmwand unter den C-Vitamin Depots in erster Linie aufgefüllt (Zilva Hopkins Jacobsen) Diese enge räumliche Beziehung zwischen Vitamin und Darmwand scheint eine Bedeutung für das biologische Geschehen zu haben. Tatsächlich besteht bei Vitamin C-Mangel eine auffällige Neigung zu infektiösen Erkrankungen des Magendarmkanals Tierexperimentell hat sich herausgestellt, daß mechanische Verletzungen der Duodenalschleimhaut bei vitaminreicher Diät rasch und vollständig ausheilen, während sich bei Vitamin C-Mangel Geschwüre entwickeln. Ja, nach anderen Untersuchungen kommt es allein bei Ernährung mit Vitamin C-armer Kost in einem hohen Prozentsatz zur Ausbildung von Magen und Zwölffingerdarmgeschwüren (Smith und McConkey) Nach diesen Untersuchungen scheint gerade das Vitamin C zur Verhütung der Geschwürsbildung im Magendarmkanal wichtig zu sein. Auf Grund von klinischen Beobachtungen ist besonders von Stepp schon vor vielen Jahren eine reichliche Vitamin-C-Zufuhr bei Ulcus ventriculi und duodeni empfohlen worden. Dazu kommt nach den neueren Erfahrungen, daß durch das Vitamin C gleichzeitig die Blutungsneigung bei diesen Darmerkrankungen herabgesetzt wird. Schließlich muß noch erwähnt werden, daß sich die Darmbakterien selbst ganz verschieden dem Vitamin C gegenüber verhalten während einige Bakterienarten keinen sichtbaren Einfluß auf die Ascorbinsäure erkennen lassen, vermögen andere, z. B einige Kolistämme und der Paratyphus-B-Bazillus, das reine C-Vitamin unter gleichen Bedingungen sehr schnell zu zerstören. Die Folgerungen für die Resorption des Vitamin C bei pathologischer Besiedlung des oberen Dünndarms und des Magens mit solchen Keimen liegen auf der Hand. Bei der Verhütung und Behandlung der durch Resorptionsstörungen verschiedener Art bedingten skorbutischen und präskorbutischen Symptome ist die Möglichkeit einer parenteralen Darreichung des C-Vitamins natürlich ganz besonders willkommen.

Außer diesen Beziehungen ist neuerdings ein enges Zusammenspiel zwischen Magenschleim und Vitamin C entdeckt worden (Mahlo) Danach besitzt der saure Magenschleim die Fähigkeit, das Vitamin C zu adsorbieren und ihm als Schutzkolloid zu dienen. Alkalischer Schleim vermag dagegen nicht das Vitamin C vor der Oxydation zu schützen

Bei der Bekämpfung der Appetitlosigkeit ist es wichtig daran zu denken, daß nach Bickel bei Avitaminosen die Sekretion der Verdauungsdrüsen allein deshalb darniederliegen kann weil das vitaminfreie Futter häufig kein kräftiger Sekretionserreger ist.

Vitamin C und Zahn bzw Knochensystem. Die Folgen des Vitamin C-Mangels machen sich am ersten an den Zähnen bemerkbar und zwar

schon zu einem Zeitpunkt, wo andere Krankheitserscheinungen auch histologisch noch nicht nachweisbar sind (Euler Wilton, Höjer und Westin, Walkoff) es kommt zu einer Degeneration der Odontoblasten. Dieser Vorgang führt zu einer Reduktion des Protoplasmas mit Neubildung von Bindegewebe dadurch wieder kommt es zu einer Faltung der Innenseite des Dentinkegels und außerdem zur Ablagerung von Hartgewebe gegen die Prädentinzone Durch Fortsetzung dieses Prozesses wird schließlich die Pulpa in ein kanalloses Hartgewebe umgewandelt. Bemerkenswert ist daß alle diese degenerativen Prozesse nach Vitamin-C-Zufuhr der Rückbildung fähig sind. Untersuchungen an Gewebsschnitten haben gezeigt daß die Ascorbinsäure in unmittelbarer Nähe des Schmelzes und der dentinbildenden Zellschicht lokalisiert ist. Die Bedeutung des Vitamins für die Zähne zeigt sich ebenfalls sehr deutlich an den bekannten Veränderungen am Zahnfleisch, die beim Vitamin C-Mangel einsetzen Beginnend mit einer Schwellung der Interdentalpapillen und bläulichen Verfärbung des Zahnfleischrandes kommt es leicht zu Blutungen und später zu sehr empfindlichen geschwürigen Veränderungen zwischen den Zähnen. Auch die Entstehung der Caries wird durch mangelhafte Bildung des Zahnschmelzes bei Vitamin C-Mangel gefördert. Aus dem Gesagten ist das Indikationsgebiet für das Vitamin C bei Zahn und Zahnfleischerkrankungen leicht ersichtlich. Zur Förderung der Zahnbildung bei Kindern ist es wichtig nicht nur für eine ausreichende Zufuhr von Vitamin D zu sorgen, sondern auch an die große Bedeutung des Vitamin C für die Entwicklung und Erhaltung der Zähne zu denken. Nach Erfahrungen hervorragender Vertreter der Zahnheilkunde ist außerdem ein dankenswertes Anwendungsgebiet für die Ascorbinsäure die Gingivitis und die so sehr schwer zu behandelnde Paradentose und Alveolarpyorrhoe Recht interessant ist in diesem Zusammenhang daß sich in dem Kräuterbuch von Ludwig Kroeber ein Rezept von Matthiolus aus dem Jahre 1563 und noch ein anderes von Tabernaemontanus Bauhinus aus dem Jahre 1731 findet, in denen die Hagebutte, in der man bekanntlich recht viel Vitamin C entdeckt hat, zur Behandlung von Zahnblutungen und in Form von Zahnpulver zur Stärkung und Festigung des Zahnfleisches der Zähne empfohlen wird

Angeregt durch die bekannten Knochenveränderungen beim Skorbut ist das reine C-Vitamin auch bei Neigung zu Knochenbrüchen und zur Beschleunigung der Frakturheilung mit gutem Erfolg gegeben worden Es ist nämlich eine lang bekannte Tatsache, daß Knochenbrüche bei Vitamin-C-Mangel viel länger zur Ausheilung brauchen als normalerweise Hertz der die Beeinflussung der Frakturheilung durch die verschiedenen Avitaminosen besonders studiert hat fand bei Vitamin

C-Mangel unter anderem eine Hemmung der entzündlichen Reaktion und der Kollagenbildung

Bei der Unmöglichkeit, alle Probleme zu erörtern, die das Kapitel des **Vitamin C-Stoffwechsels während Schwangerschaft, Laktation und Wachstumsalter** umschließen, soll nur ganz kurz auf die neugewonnenen Erkenntnisse eingegangen werden, die uns die Möglichkeit der quantitativen C-Vitaminbestimmung und die Isolierung des C-Vitamins vermittelt haben.

Auf Grund des erhöhten C-Vitamin Bedürfnisses des Organismus während der Schwangerschaft ist schon lange eine besonders vitaminreiche Kost für die werdende Mutter empfohlen worden. Trotzdem sind die Erscheinungen der A bzw Hypovitaminosen bei schwangeren Frauen besonders häufig und um so gefährlicher als sie auch eine Schädigung für den Kindesorganismus bedeuten können. Bekannt ist z. B das vermehrte Auftreten von Caries der Zähne während der Schwangerschaft die jedenfalls zum großen Teil auf einen relativen Vitaminmangel in der Nahrung zurückgeführt werden muß

Übrigens ist schon die embryonale Nebenniere imstande, das C-Vitamin zu speichern auch von der Placenta ist bekannt, daß sie eine Depotfunktion für die Ascorbinsäure besitzt (Neuweiler) Dadurch ist vielleicht die Beobachtung geklärt, daß bei trächtigen Tieren die Entstehung des Skorbuts nach C-freier Kost verzögert ist, dann aber besonders schneller Verfall eintritt. So treten Gewichtsabfall und die skorbutischen Blutveränderungen doppelt so stark wie bei normalen Tieren auf Ja auf Grund von Tierversuchen nimmt man sogar an daß ein Vitamin-C-Mangel in der Nahrung unter Umständen Ursache der weiblichen Sterilität und einer Neigung zu Fehl und Frühgeburten sein kann.

Die Feststellung daß Vitamin-C-frei ernährte Säuglinge in den ersten Lebensmonaten fähig sind das Vitamin C zu bilden (Bessonoff) ist neuerdings stark bezweifelt worden. Allerdings ist der Skorbut bei Säuglingen bis zum 3—4 Lebensmonat so gut wie unbekannt Ein angeborener Skorbut beim Menschen ist mit Sicherheit nicht festgestellt worden.

Von größter Bedeutung für die Säuglingsernährung ist die richtige Zusammensetzung der Muttermilch. Das Vorkommen von Mangelkrankheiten auch bei Brustkindern zeigt, daß die Muttermilch in bezug auf ihren Vitamingehalt mangelhaft sein kann. Die normale Frauenmilch hat einen Gehalt von 4—7 mg% Ascorbinsäure das ist weit mehr als die Kuhmilch aufweist. Bei Frauen die nur ganz wenig Vitamin C in der Nahrung aufnehmen, kann der Ascorbinsäuregehalt der Milch jedoch auf weniger als 1 mg% fallen Durch eine C-Vitamin reiche Er

nährung und perorale oder intravenöse Ascorbinsäuredarreichung ist es leicht möglich, die Milch anzureichern. Deshalb ist ganz besonders darauf zu achten, daß stillende Mütter auch während der Wintermonate genügend Früchte erhalten. Nach Neuweiler genügen täglich 1—2 Orangen, um den Vitamin C-Verlust in der Milch auszugleichen.

Wie Guggisberg sehr richtig betont, ist die Sorge für eine einwandfreie Kuhmilch zur Säuglingsernährung eine der dringendsten Forderungen der modernen Hygiene. Wie wichtig gerade ein ausreichender Vitamin C-Gehalt der Kuhmilch ist, beweist die Tatsache, daß der Skorbut sich praktisch nur bei künstlich ernährten Säuglingen findet. Bei Brustkindern ist der Skorbut unbekannt. Nach neuesten Untersuchungen enthält die Kuhmilch 0,07—1,1 mg% Vitamin C, das ist nur ein Bruchteil des Vitamin C-Gehaltes der Frauenmilch (Neuweiler). Der Gehalt der Kuhmilch ist außerdem großen Schwankungen unterworfen und von der Art des Futters abhängig; die Sommermilch der Kühe enthält daher mehr Vitamin C als die Frühlings- bzw. Wintermilch.

Der Vitamin-C-Gehalt der Kuhmilch ist außerdem auch abhängig von der Art der Behandlung, welche die Milch erfährt; besonders schädlich ist das erneute Erhitzen bereits pasteurisierter Milch. Untersuchungen über dieses Problem haben gezeigt, daß beim Pasteurisieren die Art des Metalls, mit dem die Milch dabei in Berührung kommt, eine sehr wichtige Rolle spielt. Der Vitamin-C-Verlust der Milch beträgt danach beim Erhitzen auf 60° für 30 Minuten im Aluminiumgefäß nur 20—40%, im Kupfergefäß dagegen 80—100%. Nach dem Erhitzen der Milch auf 120° für eine Stunde ist das Vitamin C praktisch völlig aus der Milch verschwunden. (Report of the Medical Research Council.)

Bedingung für die schnelle Zerstörbarkeit des Vitamin C beim Erhitzen ist immer der freie Luftzutritt. Im Autoklaven können Vitamin-C-haltige Stoffe auf höhere Temperaturen nicht erhitzt werden, ohne einen wesentlichen Verlust zu erleiden. Nach den neueren Erfahrungen ist jedoch der primäre C-Vitamin-Gehalt der Milch das wichtigste. Die Veränderungen, die der Vitamingehalt durch die gebräuchlichen Behandlungsmaßnahmen erfährt, spielen nur eine untergeordnete Rolle.

Zweifellos wird der ideale Vitamingehalt der Kuhmilch bei den verschieden günstigen Stallungs- und Fütterungsverhältnissen der Kühe lange nicht immer erreicht. Es bedeutet daher sicher einen Fortschritt in der Ernährungslehre, daß wir imstande sind, quantitative Vitaminbestimmungen der Milch vorzunehmen und durch Steigerung der Vitaminzufuhr und im Notfall durch Zufügen des isolierten Vitamins den Vitamingehalt der Milch zu regulieren.

Das Vitamin C wird im allgemeinen nicht zu den Wachstumsstoffen gerechnet. Trotzdem spielt es wie alle Vitamine bei Wachstums

Vitamin-C-Gehalt von einigen Nahrungsmitteln
(in Milligramm pro 100 g Substanz)

	roh	gekocht
Milch Butter, Käse		
Kuhmilch	0,5—1	—
Mehlprodukte		
Kartoffeln	10	5—10
Gemüse		
Spinat	8	2
Blumenkohl	*50*	*8*
Grünkohl	75	16
Rosenkohl	50	50
Spargel	25	—
Weißkraut	40	2
Blaukraut	50	8
Kohlrabi	100	16
Rote Rüben	8	—
Teltower Rübchen	22	—
Steckrüben	—	10
Schwarzwurzeln	5	5
Meerrettich	100	25
Hülsenfrüchte		
Grüne Bohnen	10	1—4
Gelbe Bohnen	*16*	*6*
Grüne Erbsen	—	8
Gemüsefrüchte		
Tomaten	15	10
Melonen	8	—
Gurken	8	—
Salate		
Feldsalat	20	—
Kopfsalat, grüne Blätter	8	—
gelbe Blätter	8	—
Endivien	10	—
Wasserkresse	16—50	—
Sellerie	8	—
Rettich	10	—
Radieschen	25	—
Zwiebel	5	—
Schnittlauch	50	—
Petersilie	100	—
Obst		
Orangen	*50—100*	—
Mandarinen	25	—
Zitronen	50—100	—
Grapefruit	50—100	—
Erdbeeren	50	—
Johannisbeeren, schwarz	100	—
rot	16	—
Himbeeren	25	—
Stachelbeeren	28	—
Äpfel	2—15	—
Birnen	1—6	—
Quitten	15	—
Kirschen, gelb	5	—
schwarz	15	—
Heidelbeeren	10	—
Brombeeren	22	—
Preiselbeeren	15	—
Weintrauben	5	—
Aprikosen	12	—
Pfirsich	8	—
Pflaumen, getrocknet	8	—
Bananen	8	—
Ananas	8	—
Hagebutten	500	—
Feigen	5	—
Datteln	8	—

störungen im Kindesalter sicher eine große Rolle. Bei einer ungenügenden Versorgung des kindlichen Organismus mit dem C-Vitamin kommt es ohne daß skorbutische Symptome auftreten brauchen, zu einer Wachstumsbehinderung die vielleicht Ausdruck einer allgemeinen Stoffwechseldysfunktion ist. Bei solchen Kindern erreicht man durch reichliche Zufuhr von C-Vitamin einen vermehrten Ansatz und Steigerung des Längenwachstums

Von kinderärztlicher Seite ist immer wieder auf die Dysergie des kindlichen Organismus bei Vitamin-C-Mangel aufmerksam gemacht

Vitamin-C-Gehalt von einigen Pflanzen
(mg Ascorbinsäure in 100 ccm Preßsaft)

Brennessel	21 mg	Paprika, ital., halbreife Früchte	173 mg
Gladiolen	760—800 „	Primeln	106 „
Gras (Wiesen)	13 „	Rhabarber-Stengel	16,5 „
Iris-Blätter	230 „	Birkenblätter	233 „
Kartoffelkraut	36 „	Tannen-Nadeln	38,4 „
Kiefer-Nadeln	20—25 „	Vogelbeere	47 „
Löwenmaul	5 „	Mangold	5,3 „
Mais	31 „	Radieschen-Blätter	44 „
Paprika, ital., grüne Früchte, unreife	183 „		

Vitamin-C-Gehalt von einigen Früchten
(mg Ascorbinsäure in 100 ccm Preßsaft, nach Tillmans)

Gravensteiner	4,5 mg	Erdbeere	43,0 mg
Grüne Reinette	8,5 „	Sauerkirsche	12,0 „
Californische	3,75 „	Süßkirsche	12,0 „

Im folgenden sind die Mengen des rohen Gemüses bzw. Obstes angeführt, die den Tagesbedarf an Vitamin C — ungefähr 50 mg — gerade zu decken imstande sind.

10— 20 g Hagebutten
25— 30 g reifer süßer Paprika
60 ccm Apfelsinen- oder Zitronensaft, entsprechend
150— 200 g Apfelsinen oder Zitronen
60— 100 g Rosenkohl
100— 120 g frische grüne Erbsen
100— 120 g Erdbeeren
100— 150 g Grünkohl
120— 160 g Rotkohl
150— 160 g Spargel
150— 200 g Kohlrabi
160— 200 g rote Johannisbeeren
150 g Spinat
160— 400 g Stachelbeeren
200— 300 g Wirsing
200—2000 g Tomaten
250 g Himbeeren
300— 350 g Rhabarber-Stengel
300—1000 g Kartoffeln
500 g Kirschen oder Pfirsiche
1000 g Äpfel oder Zwetschgen
100—1000—2000 g frische grüne Gurken
2500 g Birnen
1000—3000 g Weintrauben
1000—3000 g Karotten.

(Aus Mercks Jahresbericht 1936; die Mengenangaben beziehen sich auf Rohobst bzw. Rohgemüse. Der Vitaminverlust bei der Zubereitung ist nicht berücksichtigt.)

worden, die sich schon einige Monate vor dem Auftreten von skorbutischen Symptomen in einer Senkung der Immunität und Resistenzverminderung gegenüber Infektionskrankheiten äußert. Bei diesen Zuständen ist eine energische Behandlung mit Ascorbinsäure am Platze. Ganz erstaunlich sind in der Tat die verschiedentlich mitgeteilten Unter

schiede in der Heilungsdauer von häufigen Infektionen im Kindesalter wie z. B der Pyurie vor und nach C-Vitamin Therapie (Conti Reyher)

Vitamin I. Die alte Vermutung daß es außer dem bekannten noch ein zweites C-Vitamin gibt scheint sich durch neuere Untersuchungsergebnisse v Eulers bestätigt zu haben. Es hat sich nämlich gezeigt, daß Vitamin C-frei ernährte Meerschweinchen gegenüber Infektionen mit Pneumokokken viel vollständiger mit Citronen oder Apfelsinensaft als mit der reinen Ascorbinsäure geschützt werden können v Euler nimmt deshalb an, daß sich im Zitronen bzw Apfelsinensaft noch ein anderes C-Vitamin findet dem hauptsächlich die Schutzwirkung gegenüber der Lungenentzündung zugeschrieben werden muß und das Vitamin C_2 (neuerdings Vitamin I) genannt worden ist

Dieses Vitamin kommt nicht immer zusammen mit dem C-Stoff vor Reichlich findet es sich in Zitronen, schwarzen Johannis und Holunderbeeren.

Schrifttum

Altenburger Klin. Wschr 1936 II, 1129—1131 — Adler Frankfurter wissensch. Woche 1935 — Bauke M m. W 1934 Nr 32, S 1240 — Bezsonoff Compt. rend. Soc. Biol. 1934, 116, Nr 27 1414. — Bickel Z. f Volksernähr 1935 H. 12. — Bircher „Der Wendepunkt" Oktober 1936, Nr 10 und 11 — Böger und Martin M. m. W 1935 Nr 12. — Böger und Schroeder M. m. W 1934, Nr 34 Klin. Wschr 1934, Nr 23 842. — Brugsch D m. W 1934, Nr 32, S. 1202. — Conti Arch. f. Kinderh. 1925 Bd. 76, S. 106. — Dalmer D m. W 1934 Nr 32, S. 1200 — Diehl unveröffentlichte Versuche. — Edlbacher und Leuthardt Klin Wschr 1933 47 1483 — Einhauser Zschr f. exper Med. 1936 Heft 4 — v Euler Ark. Kem. Mineral. Geol. Ser B. 1933 11 Nr 19 6 Seiten Chem. Zbl. 1934, 1 Nr 7 — v Euler Karrer und Zehender Helv Chim. Acta 1934, 17 157 — Finkle Proc. of the Soc. f Experiment. Biol. And. Med. 1935 32, 1163—1164. — Gander und Niederberger M. m. W 1936 Nr 34, 1386. — Giroud und Mitarbeiter Bulletin de la Société Franc. de Derm. et Syph. Nr 3 Mars 1935 — Göthlin Klin. W 1932, 1469 — Harde und Philippe E. R. hebd. Seances Acad. Sci. 1934 199 738 — Harris und Ray Lancet 1935 228, Jan. 12, 71 — Höjer und Westin Dental Cosmos 1925 Bd. 67 S 1 — Hochwald Ztrbl. f inn. Med. 1935 Nr 38 S. 769 — Hopkins Chemistry u. Industry 1934, 53 Nr 42, 874. — Jacobsen Hospitalstidende 1935 Nr 5, 131 — Jeney und Törö Virch. Arch. 293, Bd. 1 Heft. — Jezler und Niederberger Klin. Wschr 1936, I, S 710 — Johnson und Zilva Biochem. J 1934, 28 Nr 4. — Junghans Klin. W 1935 Nr 25 — Jusatz Klin. W 1934, 20, S 727 — Kahler und La Croix Klin. W 1935, Nr 52, S. 1851 — Kollath Klin. W 1932, II, 1841 — Kreitmair Arch. f. exp Pathol. u Pharm. 1934 176, H. 2/3 — Kuhnau Schles. Ges. f. vaterl. Kultur 1934, 15 II, Verhdlg d. Ges. f Stoffwechselkrankh., Wiesbaden 1934. — Lauersen und Sauerbruch Klin. W 1936 Nr 32, S 1137/1139 — Löhr Ztrbl. f. inn. Med. 1935 Nr 15 S. 358 — Mahlo Dtsch m. W 1936 Nr 3 — Martini und Bonsignore Biochem. Z. 1934 273 170—177 — Maschmann und Helmert Z. f physiol. Chem. 1934, 223 H. 3/4 127 — Morawitz Handb d. inn. Med. IV I. Klin. W 1934 Nr 9 324. — Müller und Buschke Schweiz. m. W 34, Nr 12, 277 — Neuweiler Z. f. Vitaminforschg 1935 4 Nr 1 39 — Pfannenstiel Frankfurter wissensch. Woche 1935 — Reichstein Helv Chim. Acta 1934, 17 Nr 2, 311. — Reyher Arch. f. Kinderh. 1925 Bd. 76, S. 215 und 291 — Schäfer Klin. W 1936, I,

406—407 — Schnell Ragnar Hygiea (Stockholm) 1933 95 728—733 — Schroeder Klin W 1935 Nr 14 S 481—487 Med Klin. 1934 Nr 21 Klin W 1934 Nr 16 553. (Zit. von Stepp). Verhandlg d Ges. f Stoffwechselkrankh. 1934 Wiesbaden. — Schroeder und Dormann Endokrinologie April 1936. — Schultzer Lancet 1933 225 580 — Seyderhelm und Grebe Monographie J A. Barth Leipzig 1934 — Slot Diss Amsterdam 1931 — Smith und Mc. Conkey Arch. int. Med. 1933 51 413—4.6 — Stepp Verhandlg d. Ges. f Stoffwechselkrankh 1934 Frankfurter wissensch. Woche 1935 — Stepp und Schroeder Klin W 1935 Nr 5 147 Z. f exp Med. 1936 Bd. 99 H 5 — Stepp Schroeder und Altenburger Klin. W 1935 Nr 26, S 933 — Szent Györgyi D m. W 1934 16 536. Nature 1932, 129 576 690 D m. W 193., 852. Brit. Med. J 1934 22. Sept., 558 — Tillmans und Mitarbeiter Z. Unters. Lebensm. 1932, 63 1 21 241 267 276 Biochem. Z. 1932, 250 312. — Verzár Pflügers Arch. 206, S 675 — Vogt M. m. W 1935 Nr 7 263 M. m. W 1934, Nr 21 791 — Wacholder Klin. W 1936, I, S 593 — Walkoff Die Vitamine in ihrer Bedeutung für die Entwicklung Struktur usw Herm. Meusser Berlin 1929 100 S. Z. f Vitaminforschg 1932, 1 176 — Wendt und Schroeder Z. f. Vitaminforschg 1935 Bd. 4 H 3 — Widenbauer Klin. W 1936, I, S. 816 — Wilton Acta Pathologica Skandinav 1931 Bd. 8 S 258 — Zilva Biochem. J 1935 29 Nr 1 100

Vitamin D

Allgemeines

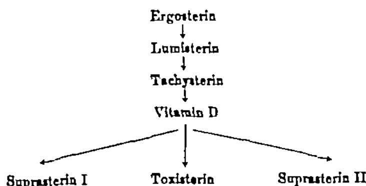
Kurze geschichtliche Einleitung Das Bild der Englischen Krankheit oder Rachitis wurde im Jahre 1650 von dem englischen Arzte Glisson ausführlich beschrieben, nachdem schon etwa 30 Jahre vorher in den englischen Grafschaften Dorset und Somerset ihr Auftreten zum ersten mal beobachtet worden war Aber wir dürfen wohl annehmen, daß die Erkrankung von jeher ein Begleiter des Menschengeschlechts ist hat man doch selbst bei prähistorischen Tieren angeblich rachitische Knochenveränderungen gefunden Über die Frage der Entstehung hat man bis in die letzte Zeit viel nachgedacht, ohne zu einer einheitlichen Auffassung zu gelangen. Der Theorie von dem Wirken einer Infektion als Ursache stand die Anschauung gegenüber daß die Rachitis entweder als eine Mangelkrankheit anzusehen oder durch das Milieu bedingt ist. Die Milieutheorie verwies auf die eigenartige geographische Verbreitung der Krankheit und auf die Tatsache daß die Rachitis vor allem bei den Kindern auftritt, die in dunklen Wohnungen aufgezogen werden. Erst in den letzten Jahrzehnten gelang der einwandfreie Nachweis, daß die Rachitis ganz ähnlich den übrigen Mangelkrankheiten durch das Fehlen eines sog akzessorischen Nahrungsstoffes des Vitamin D in der Nahrung entstehen kann. Dabei bleibt es letzten Endes gleichgültig ob der Vitaminmangel auf das Fehlen des fertigen Vitamins in der Nahrung zurückzuführen ist oder auf die fehlende Einwirkung strahlender Energie in Form kurzwelligen Lichtes auf die Haut, die die Aktivierung der Vitaminvorstufe zu besorgen hat. Inwieweit das Phosphor und

Calciumangebot in der Nahrung genauer gesagt ihr Mengenverhältnis, das bei den Verkalkungsvorgängen in den Knochen junger wachsender Ratten eine große Rolle spielt, auch bei Menschen Bedeutung hat, ist zur Zeit nicht klar zu übersehen. Die Basis für die gesamte Vitamin D-Forschung bildeten die Beobachtungen McCollums und Mellanbys wonach für die Entstehung der Rachitis der Mangel der Nahrung an einem fettlöslichen Vitamin verantwortlich zu machen ist, das sich in besonders reichem Maße im Lebertran findet und von dem gleichfalls im Lebertran anwesenden Vitamin A durch geeignete Maßnahmen getrennt werden kann

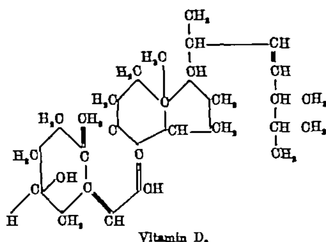
Chemie. Für die schließlich von Erfolg gekrönten Forschungen über die chemische Natur des Vitamin D waren besonders zwei Feststellungen von entscheidender Bedeutung Einmal die des Berliner Kinderarztes Huldschinsky daß künstliche Ultraviolettbestrahlung die kindliche Rachitis zu heilen vermag weiter die Beobachtung amerikanischer Forscher daß antirachitisch unwirksame tierische und pflanzliche Gewebe nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht Rachitis zu heilen vermögen (Alfred F Heß und Mitarbeiter) Nach langen, äußerst mühevollen Forschungen, an denen Chemiker und Physiker gleich großen Anteil haben fand sich schließlich in dem Ergosterin einem Sterin, das sich besonders in Pilzen und im Mutterkorn findet, die erste reine Substanz, die schon in kleinen Mengen nach Ultraviolettbestrahlung antirachitisch hochwirksam wird (Windaus)

Auf ganz verschiedenem Wege erhielten englische und deutsche Chemiker darauf die ersten antirachitisch wirksamen Kristallisate aus bestrahltem Ergosterin. Der englische Arbeitskreis um Bourdillon destillierte bestrahltes Ergosterin fraktioniert im Hochvakuum und erhielt eine Molekülverbindung von Vitamin D_2 und Pyrocalciferol, der er den Namen Calciferol gab. Pyrocalciferol ist ein antirachitisch unwirksames thermisches Umwandlungsprodukt des Vitamin D_2 Windaus und seine Schule bestrahlten Ergosterin mit langwelligem Licht und kondensierten unwirksame Anteile des umgewandelten Materials mit Maleinsäureanhydrid oder dessen Homologen Als aktives Kristallisat erhielten sie das sogenannte Vitamin D_1 eine Molekülverbindung von Vitamin D_2 und Lumisterin.

Erst durch weitere Bearbeitung dieser Substanzen erhielt man schließlich das reine Vitamin D auch Vitamin D_2 bzw „Calciferol neu" genannt (Windaus und Mitarbeiter Bourdillon) Zwischen Milieutheorie und der Anschauung daß die Rachitis eine Mangelkrankheit darstellt, war so in ungeahnter Weise eine Brücke geschlagen. Bei der Bestrahlung des Ergosterins entsteht nicht nur das Vitamin D sondern eine Reihe von chemisch verwandten Übergangs- und Nebenprodukten, die Windaus folgendermaßen anordnet



Das Vitamin D_2 selbst besitzt die gleiche Bruttoformel wie das Ergosterin, als dessen Isomerisierungsprodukt es zu betrachten ist. Es unterscheidet sich vom Ergosterin dadurch, daß es nur 3 Ringe, dafür aber 4 Doppelbindungen besitzt; bei der Bestrahlung des Ergosterins findet also eine Ringöffnung statt. Das D_2-Vitamin hat folgende Konstitutionsformel:

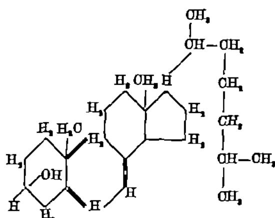


Vitamin D_2

Das reine Vitamin D_2 ist eine gut kristallisierte Substanz vom Schmelzpunkt 115—117° und der spez. Drehung in absol. Alkohol $_D$ = +102,50°. Im Gegensatz zu seiner Muttersubstanz, dem Ergosterin, ist das reine Vitamin D_2 durch Digitonin nicht fällbar. Löslich ist das Vitamin D_2 in Aceton, Chloroform, Petroläther und Alkohol. Gegen hohe Temperaturen ist es recht beständig; ultraviolett bestrahlte Substanzen verlieren durch Kochen und Backen ihre antirachitische Wirksamkeit nicht. Durch Mineralsäuren wird das Vitamin D_2 nur langsam zerstört.

Die Chemie des D-Vitamins ist inzwischen in ein ganz neues Stadium eingetreten durch die Beobachtung, daß ergosterinfreies Cholesterin beim Erhitzen ein Provitamin liefert, aus dem bei Bestrahlung ein Vitamin entsteht, welches in seinen physiologischen Eigenschaften dem Lebertranvitamin ähnlicher ist als dem Vitamin D_2.

Die endgültige Aufklärung der chemischen Struktur des natürlichen D-Vitamins verdanken wir Windaus und Mitarbeiter Nachdem es Brockmann gelungen war aus Thunfischleberöl das antirachitische Vitamin zu isolieren, erhielten Windaus und Mitarbeiter das gleiche Vitamin durch Bestrahlung des 7 Dehydrocholesterins. Dieses Vitamin erhielt die Bezeichnung Vitamin D_3 Es ist weniger aktiv als das Vitamin D_2 Einem Milligramm Vitamin D_2 entsprechen 40 000, einem Milligramm Vitamin D_3 24 000 internationale Einheiten. Seine Bruttoformel ist $C_{27}H_{44}O$ Die Konstitutionsformel des Vitamins D_3 ist folgende



Nachweis des Vitamin D Zur Zeit gibt es noch keine einwandfreien chemischen oder physikalischen Bestimmungsmethoden für das Vitamin D Es sind zwar immer wieder kolorimetrische Methoden angegeben worden. Die allermeisten von ihnen haben sich aber als unbrauchbar erwiesen, da sie nicht spezifisch sind.

Neuerdings haben Brockmann und Chen eine Farbreaktion beschrieben, die recht brauchbar sein soll. Mit Antimontrichlorid, wie es zum Nachweis des Vitamin A angewendet wird gibt das Vitamin D eine orangefarbige Lösung die im Spektroskop eine Absorptionsbande mit einem Maximum bei 500 μ zeigt. Diese Bestimmung kann auch in Gegenwart von Vitamin A ausgeführt werden, da die Absorptionsbanden der blauen Vitamin A Antimontrichloridlösung bei 610 und 573 μ liegen.

Die beste Methode zum Nachweis des Vitamin D die uns zur Verfügung steht, ist die biologische. Sie beruht auf der Eigenschaft des Vitamin D die spezifischen Veränderungen an den Knochen der Ratten, die auf eine rachitogene Diät gesetzt werden, entweder zu verhindern oder zu heilen. Man unterscheidet daher bei den Vitamin D-Tests ein prophylaktisches und ein kuratives Verfahren die bei genügend großem Tiermaterial und entsprechender Erfahrung gleichwertig sind. Die kurativen Methoden beruhen auf der Tatsache, daß rachitische Ratten nach Behandlung mit der vitaminhaltigen Substanz entsprechend der verabreichten Vitamin-

menge an den rachitisch veränderten distalen Knochenenden Heilungsvorgänge aufweisen die stufenweise unterschieden werden können (McCollum und Mitarbeiter) Bei dem sog „Line-Test" wird der Heilungsgrad durch Einlegen eines Knochens in Silbernitratlösung und daraauffolgende Belichtung mit natürlichem oder künstlichem Licht bestimmt. Durch diese Methode wird die Menge des frisch an den Epiphysen eingelagerten Kalkes durch Schwärzung mit kolloidalem Silber sehr schön erkennbar Je nach der Breite der verkalkten Zone werden verschiedene Grade der Heilung unterschieden Durchaus bewährt hat sich die röntgenologische Methode die sowohl bei der prophylaktischen wie der kurativen Methode Verwendung findet und durch eine Röntgenphotographie der Knochenenden den Grad der Rachitis und den Umfang der Heilungsvorgänge an den Epiphysenlinien mittels einer Skala zu messen erlaubt. (Windaus Scheunert Schieblich, Holtz, Laquer Kreitmair und Moll) Eine andere Methode zur Bestimmung der Heilwirkung des Vitamin D ist die Ermittlung des Aschengehaltes der Knochen von jungen mit einer rachitogenen Diät ernährten Ratten Die zu prüfende Substanz wird in bestimmter Dosis verfüttert.

Ihre Wirkung wird an dem Knochenaschegehalt der Versuchstiere abgelesen zum Vergleich dient eine Kontrollserie von Tieren, die ein standardisiertes Vitaminpräparat erhalten haben. Die Aschenmenge der Knochen steht in einer direkten Beziehung zum Vitamin D-Gehalt der Kost (Hume-Pickersgill Gaffikin) Sehr interessant ist noch eine andere Bestimmungsmethode, die auf der Änderung des p_H Wertes der Fäces, und zwar von leicht alkalisch zu leicht sauer bei Beginn der Rachitisheilung beruht. Bei einem Vergleich sämtlicher Methoden ist der röntgenologischen Untersuchung des Knochens der Vorzug zu geben, da sie ungleich schneller als z. B die Bestimmung des Aschengehaltes des Knochens auszuführen ist und bei Einhaltung einer bestimmten Methodik, wie sie durch die Arbeiten von Windaus und seiner Schule hauptsächlich entwickelt worden ist, genügend genaue Werte ergibt. Alle diese Methoden erfordern viel Erfahrung und müssen im einzelnen in den entsprechenden Handbüchern nachgesehen werden.

Einheit. Der von der internationalen Vitaminkonferenz angenommene Vitamin D-Standard ist eine 0 01proz. Lösung von bestrahltem Ergosterin in Olivenöl Als internationale Vitamin D Einheit wird die Menge des Vitamins bezeichnet, welche die antirachitische Kraft von 1 mg der Standardlösung besitzt. Diese Menge Standardlösung entspricht also ungefähr $^1/_{10\,000}$ mg $= 0\,1\ \gamma$ des Ergosterins das ursprünglich zur Herstellung der Standardlösung verwendet wurde. Die immer noch in der Literatur erwähnte biologische Einheit ist diejenige kleinste Menge des Vitamins die junge mit einer bestimm

das Vitamin D in hervorragendem Maße zu speichern. So gelingt es nach Untersuchungen von Harnapp die Rachitis bei Kindern vollständig durch eine einmalige Darreichung von 12—15 mg Vitamin D_2 zu heilen. Schon nach 5—8 Tagen war der Heilungsbeginn klinisch, röntgenologisch und blutchemisch nachweisbar In keinem Fall wurde irgendeine Störung beobachtet, doch wird von Anwendung in der Praxis einstweilen abgeraten, da die klinische Prüfung noch nicht abgeschlossen ist. Bei der experimentellen Rachitis ist schon lange eine zeitliche Beziehung zwischen Beginn der Erkrankung und der Zeitdauer des Aufbrauchs des Vitaminvorrats beobachtet worden (Heß und Mitarbeiter) Wie weit Säuglinge durch Darreichung von entsprechenden Vitamin D-Gaben an die schwangere und stillende Mutter geschützt werden können, ist allerdings noch nicht sicher Bei der besonderen Neigung der Frühgeburten zu Rachitis hat man daran gedacht, daß solche im Gegensatz zu ausgetragenen Kindern keine D-Vitamin Vorräte besitzen, wie sie diese von der Mutter in den letzten Wochen vor der Geburt erhalten.

Ausfallserscheinungen bei der D-Avitaminose. Hauptsymptome der D Avitaminose sind die bekannten Veränderungen am Skelettsystem in Gestalt einer Verkalkungshemmung an der Epi Diaphysengrenze der langen Knochen und dadurch bedingter Störung des Längenwachstums An mikroskopischen Knochenschnitten ist das Verschwinden der charakteristischen Verkalkungszone an der Epi Diaphysengrenze sehr eindrucksvoll es wird unverkalktes Osteoid gebildet, was eine charakteristische becherförmige Aushöhlung beim Längsschnitt durch die Knochen gibt. Beim Fortschreiten der Erkrankung zeigen sich alle möglichen Knochenverbiegungen. Eines der ersten Zeichen ist der rachitische Rosenkranz Auswüchse an der Knorpel Knochen-Grenze der Rippen. Diese Rachitissymptome werden als Ausdruck einer in mehreren Phasen gesetzmäßig ablaufenden Mineralstoffwechselstörung aufgefaßt, die sich oft schon vor der klinischen Erkrankung in einer Senkung des Blutphosphorspiegels manifestiert So geht der Phosphorgehalt des Serums bei der wachsenden Ratte von 7—8 5 mg% auf Werte bis 2 8 mg% herunter Später erst erfolgt auch eine Verschlechterung der Ca Bilanz. Doch ist der Serumcalciumspiegel weit weniger verändert als der Phosphorspiegel des Serums. Setzen Heilungsvorgänge ein, so bessert sich zuerst die Phosphor dann die Calciumbilanz Noch ungeklärt ist die Frage, wie die Hypophosphatämie bei der Rachitis zustande kommt, dagegen wird als sicher angenommen, daß die Ossifikationsstörung bei der D-Avitaminose keine primäre Knochenerkrankung sondern eine Folge der Mineralstoffwechselstörung ist. Ihr Zustandekommen versuchen verschiedene Theorien zu erklären Die Resorptionstheorie nimmt an daß die Phosphorsäure im Magendarmkanal ungenügend

resorbiert wird, wodurch der Phosphorsäurespiegel im Serum absinkt und die Ossifikation notleidet Eine andere Theorie sieht in einer Dysfunktion inkretorischer Drüsen die Ursache der Erkrankung Tatsächlich bestehen ja zwischen dem D Vitamin und einzelnen Hormonen gewisse Wechselbeziehungen, so daß hormonale Störungen sich rachitogen auswirken können Manche hervorragende Forscher, wie Mellanby, denken an die Wirkung toxischer Substanzen, sog Toxamine, die aus der Nahrung oder dem Stoffwechsel stammen sollen. Nach Rygh scheinen die freien Fettsäuren des Hafers dem D-Vitamin gegenüber als Antagonisten zu wirken, ganz ähnlich wie es von der Inosithexaphosphorsäure (Phytin) bekannt ist. Untersuchungen aus neuerer Zeit sind vielleicht geeignet, uns die Vorgänge bei der Entwicklung der Rachitis verstehen zu lassen. Es wurde nämlich festgestellt, daß die Knochenbildung von einem adsorbierbaren Ca P Komplex im Blut abhängig ist, der bei der Rachitis fehlt und dessen Menge vom Gesamtcalcium und phosphor des Serums unabhängig ist (Heß) Danach wäre das Vitamin D also als eine Art Katalysator für die Bildung von bestimmten Ca-P Komplexen die für die Ossifikation notwendig sind, anzusehen. Doch ist nach Untersuchungen an gezüchtetem Gewebe die Wirkung des D-Vitamins nicht nur auf eine Beeinflussung der Calcium und Phosphatabsorption beschränkt.

Erwähnt sei noch, daß es eine sog renale Rachitis bei Kindern gibt, die manchmal bei chronischer Nephritis entsteht und bei welcher der anorganische Phosphorgehalt im Blut sogar oberhalb der Norm sein kann. Bei dieser Erkrankung handelt es sich nicht um eine D-Avitaminose, sondern um den Folgezustand eines unrichtigen Ca— P Verhältnisses bedingt durch eine abnormale Phosphorretention. Hier ist die Behandlung mit D Vitamin daher nutzlos

Pharmakologie. I. Toxikologie. Sehr bald nach der Entdeckung von antirachitisch hochaktiven Bestrahlungsprodukten des Ergosterins wurde über die toxische Wirkung dieser Substanzen bei hoher Dosierung berichtet (Bamberger Degkwitz Pfannenstiel, Kreitmair und Moll) Die Anschauung daß die hervorgerufenen Schädigungen nicht dem eigentlichen Vitamin D sondern den vorhandenen Begleitsubstanzen zukommen, erwies sich als falsch man fand nämlich später daß auch das reine Vitamin D in großen Dosen toxische Wirkungen zeigt. Das reine Vitamin D ist nur weniger toxisch als das bestrahlte Ergosterin. Seine antirachitische Wirkung kann von der Giftwirkung die dem sog Calcinosefaktor zugeschrieben wird, nicht getrennt werden. Der Calcinosefaktor wird nach Giftgrenzdosen gemessen, wobei als Giftgrenzdosis diejenige kleinste Tagesmenge bezeichnet wird, die unter bestimmten Bedingungen zur Gewichtsabnahme oder zum Tode des Versuchstieres, in diesem Falle der Maus, führt (Holtz)

Ganz allgemein führen toxische Dosen des D-Vitamins zu einer übermäßigen Ausschwemmung von Calcium, Phosphor und Phosphatase aus dem Knochen. Als erstes Zeichen einer Überdosierung findet sich bei den Omnivoren eine ungemein starke Hypercalcämie, bei Herbivoren eine ebenso auffallende Hyperphosphatämie. Von auffallenden Veränderungen seien genannt struppiges Fell, Gewichtsabnahme, ferner Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals, wie Appetitlosigkeit und Durchfall. Schließlich kommt es nach einer anfänglichen Supermineralisation der Knochen zu einer Entkalkung der subepiphysären Spongiosa mit Kalkablagerungen in den verschiedensten Organen, wie z. B. in den großen Gefäßen, in Herz und Nieren und zu nephritischen und urämischen Symptomen, die durch eine Eiweißzerfallstoxikose hervorgerufen sein sollen. Bei kalkarmer bzw. kalkfreier Kost sind die Organverkalkungen und die Hypercalcämie weniger ausgeprägt, aber doch sehr deutlich vorhanden, ein Beweis dafür, daß das überschüssige Blutcalcium dem Knochen entstammt. Ein weiteres Symptom der D-Hypervitaminose ist eine Einwirkung auf den Fettstoffwechsel mit Abmagerung und Lipoideinlagerungen in die Leber, in die Arterienwand und in die innersekretorischen Drüsen (Collazo). Durch subkutane Injektion großer Vitamindosen können sich an der Injektionsstelle Verkalkungen entwickeln als eine spezifische Wirkung des Vitamins (v. Brand, Holtz). Alle, selbst schwere Organverkalkungen sind nach den bisherigen Erfahrungen rückbildungsfähig (Demole). Nur in den innersekretorischen Drüsen, besonders in der Schilddrüse und in den Hoden, kommt es bei starker D-Hypervitaminose zu irreversiblen Läsionen.

Sehr wichtig ist die Beobachtung, daß die D-Hypervitaminose bei gleichzeitiger Darreichung von anderen Vitaminen, besonders des B-Komplexes und des Vitamin A, wenn überhaupt, erst später und weniger intensiv einsetzt (Harris, Moore, Jusatz). Die D-Hypervitaminose ist schon deshalb von besonderem Interesse, weil sie das erste Beispiel einer toxischen Wirkung großer Vitamingaben war. Rein praktisch hat sie dagegen wohl kaum eine Bedeutung, da die therapeutische Breite des Vitamin D, das ist das Verhältnis des antirachitischen zu dem Giftgrenzwert, ungemein groß ist. Die toxische Dosis liegt im Tierversuch bei etwa dem 1000fachen der kurativen. Das 40- bis Mehr 100fache der therapeutischen Dosis konnte jedenfalls wochenlang ohne Störungen gegeben werden. Die ungefähre Grenzdosis, bei der nach täglicher wochenlanger Darreichung Vergiftungserscheinungen auftreten, beträgt ungefähr das 200fache der Normaldosis. Die Verträglichkeit des D-Vitamins bei Kindern hängt von dem Grad des Vitamin D-Defizits im Organismus ab: rachitische Kinder können weit größere Dosen vertragen als gesunde. In den wenigen Fällen, wo überhaupt bei Menschen eine D-Hypervitaminose beobachtet wurde, äußerte sich die Überdosie-

rung in Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verdauungsstörungen und nephritischen Symptomen. Jedenfalls wird man, um eine Überdosierung zu vermeiden die Anwendung des reinen D Vitamins auf diejenigen Er krankungen beschränken, bei denen sie unbedingt angezeigt ist.

II. Pharmakologische Wirkung Das Vitamin D ist nach Rominger „diejenige organische Substanz, die schon in kleinsten Dosen die rachitische Mineralstoffwechselstörung bei Mensch und Tier beseitigen und sie auch bei fortdauernder rachitogener Schädigung zu verhüten vermag Es verursacht in hohen Dosen Kalkablagerung Kachexie und Tod der Versuchstiere und ist dementsprechend auch für den Menschen ein Gift. Es beeinflußt alle mit der Rachitis einhergehen den und im weiteren Sinne verwandten Knochenveränderungen und er füllt somit alle Anforderungen eines antirachitischen Spezifikums" Bei Untersuchungen, welche die Aufklärung des Wirkungsmechanismus des D-Vitamins im Organismus zum Ziel hatten, ist man auf eine Reihe von pharmakologischen Einwirkungen des D Vitamins gestoßen. Ganz all gemein kann man sagen, daß die oxydativen Prozesse des Organismus durch physiologische Mengen des Vitamin D gesteigert werden. Dafür spricht unter anderem die Beobachtung daß bei Vitamin D-Fütterung im Tierversuch der Katalasegehalt des Blutes ansteigt, bei einer Über dosierung dagegen abnimmt (Jusatz) In gleicher Weise steigt nach Vitamin D-Darreichung der Quotient Kohlehydrat Milchsäure im Blute an. Als Ausdruck einer Störung des oxydativen Stoffwechsels wird die Abnahme des Glutathions bei Vitamin D-Vergiftung angesehen (Hesse) Der Phosphatasegehalt von Ratten bei Verarbeitung im ganzen wird durch bestrahltes Ergosterin gesteigert, ebenso das Serumcholesterin Nach den letzten Arbeiten von Alfred F Heß ist die rachitisheilende Wir kung des D-Vitamins, wie bereits erwähnt, seiner Fähigkeit zuzuschrei ben den Aufbau des für die Knochenbildung notwendigen adsorbier baren Ca-P Komplexes zu ermöglichen. Über die Beeinflussung des Blut druckes durch Vitamin D liegen Untersuchungsergebnisse vor nach denen der Blutdruck bei Hunden durch tägliche Darreichung von bestrahltem Ergosterin wesentlich gesteigert wird. Im Darmkanal ver mag das Vitamin D die Durchgängigkeit der Darmzellen für Kalk und Phosphorsäure zu erhöhen (Drummond Bond) und die phosphat abspaltenden Fermente des Darmes zu aktivieren. Mit der Erhöhung des Blutkalkspiegels im Zusammenhang steht sicher auch die beschriebene blutgerinnungsfördernde Wirkung des reinen D-Vitamins (Selye)

Wechselbeziehungen zwischen Vitamin D und Schilddrüse bzw Neben schilddrüse. Die für alle Vitamine nachgewiesenen Beziehungen zu den Hormonen lassen sich in besonders hohem Maße bei dem D-Vitamin fest-

stellen. Sehr naheliegend erschien von vornherein ein **Zusammenhang des Vitamin D mit der Nebenschilddrüse**, die ja ebenfalls an der Regulierung des Calciumstoffwechsels maßgeblich beteiligt ist. Tatsächlich führt Vitamin D-Mangel zu einer Gewichts- und Größenzunahme der Nebenschilddrüse, reiches Vitamin D-Angebot dagegen zur Verkleinerung des Organs. Der Unterschied in der Wirkung des Nebenschilddrüsenhormones und des Vitamin D besteht darin, daß das Hormon die Calcium bzw Phosphorsäureausscheidung auf Kosten der Knochen reguliert die Darreichung von physiologischen Dosen des D-Vitamins dagegen ermöglicht die Adsorption von Ca und P durch die Knochen und erhöht den Kalkspiegel des Blutes, z. B bei der Tetanie dadurch, daß es eine bessere Ausnutzung des in der Nahrung angebotenen Calciums bewirkt. In sehr großen Dosen kann das Vitamin D allerdings auch eine Nebenschilddrüsenwirkung entfalten (Demole, Christ) Beide, das D Vitamin und das Hormon der Parathyreoidea, können den Serumkalkgehalt z. B bei Hunden, denen die Epithelkörperchen entfernt sind, erhöhen. Die Anwesenheit des Vitamin D im Futter ist für die Erzeugung einer Hypercalcämie durch das Nebenschilddrüsenhormon unbedingt notwendig **Danach kann also das D Vitamin bei der Behandlung der Rachitis *nie durch* das Nebenschilddrüsenhormon ersetzt werden** (Soós) wohl aber gelingt es, durch Verabreichung großer Dosen von Vitamin D die parathyreoprive Tetanie zu beeinflussen.

Nach anderen Untersuchungen kann das D Vitamin nur durch Anregung der **Schilddrüsenfunktion** zur Wirkung gelangen. Experimentell hat sich nachweisen lassen, daß bei der Vitamin D-Vergiftung trotz histologisch ruhiger Schilddrüse der Grundumsatz beträchtlich über die Norm ansteigt. Die experimentelle Tier sowohl wie die menschliche Spontanrachitis können nach den von anderer Seite (z. B von *Fasold*) nicht *bestätigten* Untersuchungen von Nitschke durch Schilddrüsenverfütterung in allen ihren Symptomen beseitigt werden. Für einen Zusammenhang von Schilddrüse und D-Vitamin sprechen typische histologische Veränderungen an der Schilddrüse, die sich bei der Rachitis finden und die durch Vitamin D beeinflußt werden können. Thyreogenbedingt soll auch die Grundumsatzsenkung sein, die sich bei der D Avitaminose als Folge einer Herabsetzung der Oxydation findet. *Die* am jugendlichen Kaninchen nach Schilddrüsenexstirpation trotz normaler Kost beobachtete typische Rachitis ist nicht durch Vitamin D wohl aber durch die Schilddrüse heilbar was ebenfalls für eine Wirkung des D-Vitamins über die Schilddrüsenfunktion sprechen könnte. Merkwürdigerweise ist es gelungen, rachitische Ratten allein durch Injektion eines **Thymusdrüsenextraktes** zu heilen was für gewisse Beziehungen zwischen Thymus

drüse und D-Vitamin spricht, eine nähere Erforschung der Verhältnisse erscheint dringend erwünscht.

Ausscheidung Die Ausscheidung des D-Vitamins ist bei der Kuh untersucht worden nach Fütterung von 300 g (= 60 000 biol. Einheiten) bestrahlter Hefe werden 25% des verabreichten Vitamin D mit den Fäces ausgeschieden. Im Urin wurde kein Vitamin D gefunden dagegen steigt der antirachitische Wert der Milch erheblich an, und zwar bewegt sich der relative Vitamin D-Gehalt des Fettes im umgekehrten Verhältnis zur Milchfettproduktion (Heß und Mitarbeiter) Außerdem wird nach Vitamin D-Darreichung das Vitamin in der Galle ausgeschieden (Hefke)

Klinische Anwendung des D-Vitamins[1])

Rachitis. Die Erforschung der Pathogenese der Rachitis, die in der Konstitutionsaufklärung und Synthese des reinen D Vitamins ihre Krönung fand hat natürlich auch die Behandlung der D Avitaminose beeinflußt. Die Beobachtung daß Sonnenlicht und künstliches Quarzlicht in ganz gleicher Weise wie Lebertran die Rachitis zu heilen vermögen, wurde, wie bereits ausgeführt, durch die Feststellung verständlich, daß durch die Einwirkung kurzwelligen Lichtes in der Haut das stets vorhandene Provitamin in Vitamin D übergeführt wird. Bei der Lebertranbehandlung wird fertiges Vitamin dem Körper von außen zugeführt. Hauptursachen der Rachitis sind also entweder ungenügende Zufuhr des D-Vitamins mit der Nahrung oder unzureichende Besonnung Durch diese Erkenntnis wurden der Verhütung und Behandlung der Rachitis neue ungeahnte Möglichkeiten erschlossen. Durch die Konstitutionsermittlung und Reindarstellung des Vitamin D wurde es möglich, überhaupt erst einmal den D Vitaminbedarf des Organismus gewichtsmäßig auszudrücken. Durch eine ausreichende Darreichung von D Vitamin sei es durch Besserung der hygienischen Verhältnisse (genügend Licht und Sonne) sei es durch direkte Zufuhr des D-Vitamins mit der Nahrung oder Behandlung mit dem isolierten Vitamin, gelingt es jetzt, die Rachitis mit Sicherheit zu verhüten und zu heilen. Die Feststellung daß Sonnenlicht und künstliche Höhensonne die Rachitis durch Synthese des D-Vitamins in der Haut zur Heilung bringen können, ist deshalb von großer Bedeutung weil damit zum erstenmal die Photosynthese eines lebenswichtigen Stoffes in der Haut bewiesen wurde. Die Notwendigkeit der Erziehung des Kindes an genügend frischer Luft und der Nutzen des Freiluftsportes erhielten durch diese Entdeckung eine ganz neue Wür

[1]) Literatur siehe u. a. Mercks Jahresberichte 1929—1934 und Guggisberg Die Bedeutung der Vitamine für das Weib, 1935

digung Die Verhütung und Behandlung der Rachitis wurde außerdem ungemein erleichtert durch die Möglichkeit der Herstellung von hoch konzentrierten standardisierten Vitamin D-Präparaten Bis zur Herstellung solcher D-Vitaminkonzentrate war das Mittel der Wahl bekanntlich nur der Lebertran, der ohne Zweifel ein ausgezeichnetes Heilmittel der Rachitis darstellt. Nachteilig war jedoch der in ziemlich weiten Grenzen schwankende Vitamingehalt der üblichen Handelspräparate, in den letzten Jahren werden deshalb standardisierte Lebertrane in den Handel gebracht. Andere Nachteile des Lebertrans sind sein schlechter Geschmack und die nicht immer gute Resorption im Magendarmkanal. Von den Handelspräparaten, die reines Vitamin D enthalten ist in Deutschland am bekanntesten das Vigantol, ein Präparat, das sich als äußerst wirksam erwiesen hat und zur Verhütung und Behandlung der Rachitis ausgezeichnet geeignet ist. Gegenüber bestrahlten Nahrungsgemischen hat dieses Präparat den Vorteil der genauen Dosierbarkeit.

Von ganz besonderer Bedeutung ist in unseren Breitengraden die Versorgung der stillenden Mutter mit ausreichenden Mengen Vitamin D da dieses Vitamin in unserer Nahrung besonders im Winter nur spärlich vorkommt. Der Gehalt der Muttermilch an Vitamin D hängt nämlich einerseits von der Ernährung andrerseits von der Bestrahlung der stillenden Mutter bzw des Kindes ab. Es ist unbedingt zweckmäßig den stillenden Müttern im „biologischen Frühjahr“ Vitamin D in Form eines guten Vitaminpräparates zu geben. Ausreichend sind täglich 10 Tropfen Vigantol. Ein wohlschmeckendes Vitamin-D-Präparat ist das Sanostol. Selbstverständlich darf dabei auf keinen Fall eine richtige Körperhygiene — Aufenthalt in frischer Luft, Bestrahlung — vernachlässigt werden.

Wie bereits erwähnt, haben **Frühgeburten** eine ganz besondere Neigung zur Rachitis die mit fehlenden Vitamindepots im Organismus der Frühgeburten erklärt wird Ganz allgemein kann man sagen, daß eine hereditäre und, selbst bei ungenügender Ernährung der Mutter kongenitale Entstehung der Rachitis nicht bewiesen ist. Wohl aber befindet sich das Neugeborene bei ungenügender Vitamin D-Versorgung des mütterlichen Organismus im Zustand der latenten Rachitis es besitzt keine nennenswerten Vitamin D-Reserven und wird deshalb bei dem geringsten Anlaß an einer Rachitis erkranken. Die Prophylaxe der Rachitis kann daher schon bei der Mutter einsetzen, eine ausreichende Versorgung nach der Geburt des Kindes mit dem notwendigen Vitamin bleibt jedoch das wichtigste Erfordernis (**Guggisberg**) Bei Frauen die während der Schwangerschaft mit Vigantol behandelt werden weist die Plazenta sehr viel D-Vitamin auf Das gleiche Ergebnis läßt sich sicher durch diätetische Maßnahmen und ausreichende Besonnung er

Sonderdruck aus der „Praxis"
Schweiz. Rundschau für Medizin, Bern, No. 50 vom 12. Dezember 193

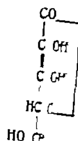
Die therapeutischen Anzeigen des Vitamin C

V. Demole, Basel

Vor allen Vitaminen ist es das Vitamin C, das nun, im kristallisierter erhalten, eine glänzende Laufbahn durchmacht. 1928 von *Szent-Györgyi* isol vom gleichen Autor mit l Ascorbinsäure identifiziert, 1934 von *Reichstein* syn bald darauf fabrikmäßig hergestellt, nimmt es heute bereits einen bemerkenswe unter den Medikamenten ein.

Vitamin C ist im Pflanzenreich weit verbreitet, insbesondere in gewissen und Früchten. 2 ccm Orangensaft enthalten fast 1 mg Vitamin C. Es wird Tierreich angetroffen. Nur Mensch, Affe und Meerschweinchen sind nicht im zu synthetisieren. Darum erkranken diese an Skorbut. Man schätzt die vom senen täglich verbrauchte Menge Ascorbinsäure auf ca. 50 mg. Kinder in de Lebensjahren benötigen mindestens 10—20 mg pro Tag. Ein Teil der eingen Ascorbinsäure wird im Harn wieder ausgeschieden. Das Fehlen von Ascorbins Urin zeigt einen hypovitaminotischen Zustand an. Eine C-Hypervitaminose nicht. Tägliche Dosen von mehreren Gramm Ascorbinsäure pro kg werden f versuch anstandslos vertragen *(Demole, Kreitmair)*.

Vitamin C hat einen säuerlichen Geschmack. Im reinen Zustand bildet es f Kristalle. Seine Bruttoformel ist $C_6H_8O_6$.



l Ascorbinsäure oder Vitam

Es handelt sich also um ein Derivat der Hexosen-Zucker, von denen Glukose be kannteste Vertreter ist.

Als Gegenstand zahlreicher chemischer und biologischer Untersuchungen besitzt Vitamin C besondere Aktualität. Veröffentlichungen, die sich mit seinen Wirkungen befassen, folgen ununterbrochen aufeinander täglich erscheinen neue Beiträge. In dieser Übersicht wollen wir uns darauf beschränken die wichtigsten therapeutischen Anwendungsgebiete des C-Vitamins zu umschreiben.

Skorbut. Barlow'sche Krankheit Präkarenzzustände.

Charakteristisch für den klassischen Skorbut sind äußerste Müdigkeit und Erschöpfung, geschwollenes und blutendes Zahnfleisch, Lockerwerden der Zähne, Auftreten von Petechien, speziell im subcutanen Gewebe der Waden und Schenkel. Seine infantile Form, die *Barlow*'sche Krankheit, weist als wichtigste Symptome auf Brüchige Knochen Schwellungen der Gelenke, subperiostale Blutergüsse, Gastro-Enteritis, ausgeprägte Blaßheit. Diese beiden Skorbutformen verlaufen mitunter tödlich. Ascorbinsäure-Verabreichung bewirkt rasche Heilung. Die tägliche therapeutische Dosis ist 100—150 mg oral, subcutan oder intravenös*)

Wenn Skorbut und *Barlow*'sche Krankheit auch selten vorkommen, sind präskorbutische Zustände, also Anfangsstadien der C-Avitaminose, welche durch Ascorbinsäure Behandlung gebessert werden können verbreiteter als man glaubt *(Mouriquand)* über ihre Häufigkeit kann noch nichts Bestimmtes gesagt werden man versucht sie mittelst verschiedener Teste abzugrenzen. Die bekanntesten davon sind der *Göthlin* Test (Erzeugung von Petechien durch Anlegen einer Armmanschette) und derjenige von *Harris* und *Ray* welcher den Retentionsgrad von oral verabreichter Ascorbinsäure durch Bestimmung der im Harn ausgeschiedenen Menge mißt.

Erschöpfung Müdigkeit, Mangel an Konzentrationsvermögen, Appetitlosigkeit, Nervosität, verschiedene neuropathische Zustände, Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen sind die mannigfachen Symptome des gegen Winterende häufigen präskorbutischen Stadiums, einer speziellen Form der „Frühjahrsmüdigkeit" welcher ganze Institute anheimfallen können *(Mc Collum* und *Simmonds)* Die Symptome verschwinden sobald dem Organismus mit der Nahrung wieder genügende C-Vitaminmengen in Form von frischen Gemüsen und Früchten zugeführt werden.

Hämorrhagische Diathese, Blutungen, Anämien.

Hämorrhagisches Syndrom und Blutarmut gehören zum Symptomenkomplex des spontanen oder experimentellen Skorbuts diese wichtigen Anzeigen sind von mehreren Autoren verwertet worden. So wurde Ascorbinsäure mit Erfolg verschrieben bei Hämophilie *(Böger* und *Schröder Engelkes Junghans)* Anämien vom Perniziosa Typus *(Mouriquand Leulier)* hämorrhagischer Nephritis, *Werlhof*'scher Krankheit, Purpura rheumatica Uterusblutungen *(Vogt)* Hämatemesis *(Hasselbach)* Chlorose, Magenulcus.

---

*) Redoxon „Roche" Röhrchen mit 20 Tabletten à 50 mg Ascorbinsäure. Ampullen zu 100 mg als Natriumsalz, für subcutane oder intravenöse Anwendung. Eine Tablette entspricht 100 ccm Orangensaft, d. i. 2 großen Orangen.

In einem ernsten Falle von Thrombopenie bewirkte tägliche Zufuhr von 150 mg Ascorbinsäure Sistieren der Blutungen Erhöhung der Thrombocytenzahl Herabsetzung der Koagulationszeit von 6 Stunden auf 20 Minuten (*Böger* und *Schröder*) In einem Fall von *Werlhof*'scher Krankheit setzte die Ascorbinsäure Injektion die Koagulatio[n]zeit von 10 auf 3 Minuten herab die Blutungen sistierten, die Zahl der Thrombocyt[en] stieg auf das Zehnfache an (*Engelkes*) Ernste Fälle von hartnäckiger Hämaturie werd[en] günstig beeinflußt Ascorbinsäure kann auch blutbildend wirken (*Mouriquand Schön*)

Die auf oralem oder intravenösem Wege verabreichten täglichen Gaben sind m[eist] unter hoch (0,6 g pro die, entsprechend dem Ascorbinsäuregehalt von 1800 ccm frische[n] Orangensaft = 24 großen Orangen) Ascorbinsäure wird häufig mit anderen klassisch[en] Mitteln zusammen verschrieben (Eisen, Leber und Nebennieren Extrakten)

Knochen und Zahnsystem

Schwund der Knochensubstanz, Auftreibung des Markhohlraumes, Einklemmu[ng] der Epiphysen, Brüchigwerden der Knochen, Spontanfrakturen zählen zu den üblich[en] Symptomen des Experimentalskorbuts. Die Callusbildung ist verlangsamt, die Heilu[ng] der Frakturen verzögert, es treten Pseudarthrosen auf (*Israël* und *Fränkel*)

Billroth hatte bemerkt, daß die Heilung gewisser Frakturen, die im Spital n[ur] langsame Fortschritte machte, beschleunigt wird, sobald die Kranken nach Hau[se] zurückkehren. Man hat im Verlaufe langer Seereisen Calluserweichungen beobacht[et] sowie ihre Recalzifizierung kurz nach der Ausschiffung Die verzögerte Callusbildun[g] sowie die Erweichung müssen offenbar auf einen Mangel an Ascorbinsäure in der Na[h]rung zurückgeführt werden, da eine gewöhnliche Umstellung der Diät genügt, u[m] Heilung herbeizuführen.

Schon *Bier* hatte bemerkt, daß die Verabreichung von Fruchtsäften die Konso[li]dierung der Frakturen beschleunigt. Ascorbinsäure begünstigt die Callusbildung (*Jen[...]* und *Karpass*) Vitamin C beschleunigt die Konsolidierung der Knochen, verhinde[rt] das Aufkommen von Pseudarthrosen und begünstigt die Vernarbung atonischer Wund[en] (*Hanke*)

Im experimentellen Skorbut sind die Veränderungen der Odontoblasten und Oste[o]blasten nicht nur offensichtlich, sie treten auch als erste in Erscheinung. Auf dies[e] Veränderungen fußend, hat *Höjer* seinen Zahntest aufgebaut. *Westin Kolanyi Mellanb[y]* *Key* und *Elphrick Bauer Wilton Wagner Fish* und *Harris* haben dessen Wert bestäti[gt] und ihn weiter ausgebaut. *Demole Cahen* und *Pfaltz* konnten die Gegenwart von Asco[r]binsäure in normalen Zähnen und deren Abnahme in skorbutischen Zähnen nachweise[n] Ein C-Vitaminmangel scheint die Entwicklung der Zahncaries zu fördern (*Howe Rob[...]* *Toverud*) die vielfach während der Schwangerschaft auftritt (*Westin*) die täglic[he] Verabreichung von an Ascorbinsäure reichem Orangensaft bekämpft erfolgreich d[ie] Caries bei Kindern (*Hanke*) Vitamin C übt in gewissen Fällen von Alveolarpyorrh[oe] und Zahnfleischentzündung einen günstigen Einfluß aus

Infektionskrankheiten.

Greifen Fieber und Intoxikationen die Vitamin C-Reserven des Organismus nachweisbar an? Die Arbeiten, welche diese Meinung bestätigen, sind zahlreich. Im Verlaufe von Infekten (Pneumonie, Tuberkulose, Typhus) sinkt der Ascorbinsäurespiegel im Blut *(Gabbe Schröder)* in der Cerebrospinalflüssigkeit *(Plaut Bülow)* und im Urin *(Harris)* Skorbut bereitet den Boden für die Entwicklung von Infektionskrankheiten vor *(Abels Aschoff)* sein Auftreten erhöht deren Schwere *(Salle)* Die Verabreichung von C-Vitamin steigert die Widerstandsfähigkeit des Organismus *(Clausen Lauber)* *Mengert* verwendet mit Erfolg Ascorbinsäure in Pneumoniefällen, *Gabbe* bei verzögerter Rekonvaleszenz nach Septicämien.

Beim Kind ist Citronensaft in hohen Dosen eines der besten Mittel gegen Staphylokokken Infektion und Colibacillurie *(Seckel)* Unter dem Einfluß dieser Medikation beobachtet man schlagartige Besserung bei Kindern welche an protrahierten Infektionen und Ernährungsstörungen leiden. In chronischen Fällen müssen die Vitamingaben erhöht werden. Dadurch wird die Dystrophie verhindert und die Dauer der Krankheit verkürzt *(Ribadeau Dumas)* Vitamin C vermindert die Schwere und hemmt den Verlauf der experimentellen Tuberkulose beim Meerschweinchen *(Mc Conkey-Smith)* Die Studien von *Savlich Stewart* bestätigen dies. Das skorbutische Meerschweinchen ist gegenüber Diphtherietoxin empfindlicher als das normale *(Polonsi)* Diphtherietoxin vermindert den Vitamin C-Gehalt der Nebennieren *(Cardoso)* In mehreren Fällen von schwerer Diphtherie hat die kombinierte Behandlung mit Nebennierenhormon und Vitamin C Kranke gerettet, die verloren schienen *(Bamberger Wendt)* In vitro inaktiviert Vitamin C das Diphtherietoxin *(Harde)* sowie das Virus der Poliomyelitis *(Jungeblut)* Diphtherie und Skorbut verursachen einander ähnliche Veränderungen in Nebennieren und Ovarien, wodurch die Bildung des Corpus luteum gestört wird *(Gagyi)* Nach ernsten Infekten kann vorübergehend Sterilität eintreten *(Guggisberg)*

Dyspepsien. Achlorhydrie. Ulcus pepticum.

Die Darmwand des normalen Meerschweinchens enthält Ascorbinsäure diese verschwindet bei Skorbut. Die Dysentrie-ähnlichen Stühle sind dann bluthaltig die Darmpapillen atrophieren *(Domini)* künstliche Schädigungen der Magenschleimhaut vernarben nicht mehr *(Eustermann* und *Mayo)* es kommt häufig zu Ulcusbildung *(Smith Mc Conkey)* Eine Umfrage in den Schlächtereien Chikagos zeigte, daß Magengeschwüre im Frühling eine abnormale Frequenz aufweisen *(Rosenow)* Auch beim Menschen sollen Magengeschwüre häufiger im Frühjahr als im Herbst auftreten *(Hutter)* Diese Frequenzerhöhung scheint mit dem präskorbutischen Zustand während des Frühlings zusammenzuhängen, dem sowohl der Mensch wie die Tiere ausgesetzt sind. In den Monaten Januar Februar und März sinkt der Ascorbinsäuregehalt der Milch von 20 mg pro Liter im Durchschnitt auf ca. 10 mg *(Bessonoff Harris* und *Ray)* Menschenurin enthält im Winter weniger Ascorbinsäure als im Sommer *(Ippen)*

Die Verabreichung von Vitamin C bringt die präskorbutische Hypoacidität rasch zum Verschwinden *(Menshikow)* sie übt einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der schweren Colitis aus *(Hetényi)* und vermindert die Blutungsbereitschaft der Magengeschwüre *(Seyderhelm)* Eine C-Hypovitaminose beeinflußt das Ulcus pepticum in ungünstigem Sinne Auftreten des letzteren wird durch Verschreibung einer strengen

über längere Zeit sich erstreckenden Diät begünstigt *(Davidson Harling Seyderhelm)* Vitamin C fördert Verdauung und Stoffansatz beim dystrophischen Säugling *(Mouriquand Ribadeau Dumas)*

Nebennieren Insuffizienz. Hautpigmentierung

Man weiß, daß beim Eintauchen eines Gewebestückes in Dopalösung Melaninbildung erfolgt. Ascorbinsäure hemmt diese Reaktion und läßt somit in vitro ihre Pigmentwirkung erkennen. Die Pigmentation von Fischen wird abgeschwächt *(Giersberg)* In einem Falle von Addison'scher Krankheit, in dem durch Cortigen eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes, jedoch ohne Beeinflussung der Hautpigmentierung erzielt worden war wurde durch Behandlung mit Ascorbinsäure Entpigmentation bewirkt *(Szöle)* Hämochromatose kann durch Verabreichung von Fruchtsäften rückgängig gemacht werden *(Morawitz)* Intravenöse Injektionen von Ascorbinsäure ließen große Pigmentflecken verschwinden, die das Gesicht junger Frauen entstellten. In 10 Fällen von 15 beobachtete man Zurückgehen des Chloasma *(Seitel)* Die Ascorbinsäure soll die Sonnenpigmentation vermindern *(Schade)*

Prškarenzzustände während der Schwangerschaft. Säuglingsdystrophien

Ovar und Placenta enthalten verhältnismäßig große Mengen Vitamin C Zahncaries, Locker und Brüchigwerden der Zähne werden während der Schwangerschaft häufig beobachtet. 37% der Gravidae leiden an Zahnfleischentzündungen. Rindenhormon und Vitamin C erweisen sich als wirksam bei Hyperemesis gravidarum *(Herbrand)* Während der Schwangerschaft ist der Bedarf des Organismus an Vitamin C erhöht *(Neuweiler)* zusätzliche Zufuhr dieses Vitamins bekommt den graviden Frauen besonders gut *(Seitz)* Frauenmilch enthält mehr Vitamin C als Kuhmilch *(Harris* und *Ray Neuweiler)* Die Laktation kann die Reserven der Mutter erschöpfen so kennt man Fälle von gleichzeitigem Skorbut bei Mutter und Kind. Der Säugling hat einen unbedingten Bedarf an Vitamin C und bei Dystrophien ist die Wirkung des Vitamins bemerkenswert in wenigen Tagen bessert sich der Gesundheitszustand, die Diarrhöen hören auf, das Wachstum schreitet fort *(Mouriquand Guggisberg)* das Gesichtsekzem verschwindet *(Hess)*

Präskorbutische oder Dysergie-Zustände *(Abels)* sind verbreitet. Ihre Symptomatologie ist unklar Müdigkeit, Erschöpfung, Passivität, Unzufriedenheit, fahle Gesichtsfarbe, eventuell im Zusammenhang mit dem Eisenstoffwechsel *(Rohmer)* Neigung zu Infektionen der Atemwege und des Darmes, offenbar zufolge geschwächter Immunität. 20% der Schulkinder weisen ein Vitamin C-Manko auf *(Göthlin)*

Desensibilisierung Anaphylaxie. Intoxikationen.

Es steht fest, daß Vitamin C beim Meerschweinchen das Auftreten des experimentellen Salvarsan Erythems verhindert *(Chapman Sulzberger)* und den anaphylaktischen Schock abschwächt oder aufhebt *(Hochwald)* *Dainow* und *Piesocki* haben

Lauber H J., Bruns. Beitr *158* 633 (1933)
Mc Collum und *Simmonds E.*, „Neue Ernährungslehre" Berlin *1928*
Mc Conkey M. und *Smith D T.*, Journ. exper Med. *58* 503 (1933)
Mellanby E., Sp Rep Ser Med. Res. Coun. Lond. *No 61*
Mengert E O K., Persönl. Mitteilung.
Menshikow Problems nutrit. (russisch) *1934* 66.
Morawitz P., Klin. Wschr *1934* 324.
Mouriquand G., Presse Médicale *1931* 1374 — Zeitschr Vitaminforsch. *1932* 38.
Neuweiler W., Zeitschr Vitaminforsch. *1935* 39 — Klin. Wschr *1935* 1040.
Piesocki M., Thèse de Genève, *1935*
Plaut F und *Bülow M.*, Klin. Wschr *1935* 276.
Polonyi Wiener med. Wschr *1935* 25
Ribadeau Dumas L., Presse Médicale *1931* 161.
Robb E. F etc., Journ. dent. Res. *3* 1 (1921)
Rohmer P Bezssonoff N und *Stoer E.*, C. r Soc. Biol. *118* 58 (1935)
Rohmer P und *Bindschedler J J.*, Presse Méd. *1931* 1612.
Rosenow Arch. internal med. *51* 414 (1933)
Salle V vgl. Monographie Stepp und György „Avitaminosen" Berlin *1927*
De Savitsch E., etc., Trans. 30th Ann. Meet. Nat. Tuberc. Ass. *1934*
Schade H A., Klin. Wschr *1935* 60.
Schröder H., Klin. Wschr *1935* 484.
Sechel vgl. Ribadeau-Dumas, Presse Médicale *1931* 161
Sellei J., Fortschr Ther *1935* 26.
Seyderhelm R., Münch. med. Wschr *1935* II 1509
Smith D T und *Mc Conkey M.*, Arch. internal. med. *51* 413 (1933)
Sulzberger M. B und *Oser B.*, Proceedings of the Soc. exper Biol. and Med. *32* 716 (1935)
Szüle D., Deutsch. Med. Wschr *1933* 651.
Toverud G., Journ. Biol. Chem. *58* 583 (1923)
Vogt E., Münch. med. Wschr *1935* I 263.
Wagner Deutsche Monatschr Zahnheilk. *1932* 721
Westin G Ztschr f. Vitaminforsch. *1933* 1.
Wilton O Acta Pathol. Skand. *1931* 258.

zielen. Zur Verhütung der Rachitis bei Frühgeburten wird eine sofortige Darreichung von Vigantol empfohlen Man gibt 2mal täglich 3 Tropfen Bei ausgesprochener Lebensschwäche der Säuglinge empfehlen sich niedrigere Dosen, ungefähr 1—2 Tropfen Vigantol täglich Die gleiche Dosierung kommt zur Verhütung der Rachitis in der sonnenarmen Zeit bei kleinen Kindern zur Anwendung Man gibt das Vitamin einen Monat lang mit sechswöchigen Pausen. Sobald Nebenerscheinungen, wie z. B Durchfälle einsetzen, muß man die Dosis herabsetzen und das Vigantol eventuell nur jeden 2 oder 3 Tag verabreichen Bei der floriden Rachitis des älteren Säuglings müssen viel höhere Dosen gegeben werden, und zwar bis zu 20 Tropfen täglich Schädigungen nach diesen hohen Dosen wurden nicht beobachtet dabei sei bemerkt daß *diese und selbst noch* höhere Dosen zur Heilung nicht ausreichen wenn die floride Rachitis durch eine Infektionskrankheit kompliziert ist.

Osteomalazie. Auf Grund sorgfältiger anatomischer Studien hat sich in den letzten Jahren immer stärker die Anschauung durchgesetzt, daß die Osteomalazie gleich der Rachitis auf einen Mangel an D Vitamin zurückzuführen ist. Danach sind z. B Spätrachitis und Frühosteomalazie völlig identische Krankheiten und, man darf sagen, Rachitis Osteomalazie und Osteoporose bedeuten nur dem verschiedenen Lebensalter entsprechende Krankheitsbezeichnungen für die gleiche Stoffwechselstörung, der puerperalen Osteomalazie wird man freilich doch wohl eine Sonderstellung einräumen müssen. Bei der Osteomalazie, die besonders bei schlecht ernährten, schwangeren Frauen auftritt, kommt es zu einer weitgehenden Knochenerweichung deshalb weil trotz Vitaminmangel viel Kalk an den Fötus geliefert werden muß Das gleiche finden wir während der Laktation, wo ebenfalls ein starker Kalkverlust vorhanden ist. Sehr schwierig zu erklären ist der Erfolg der Kastration bei der puerperalen Osteomalazie, die sehr wahrscheinlich durch Entzug von Kalk und Vitamin D durch den Fötus entsteht. Tatsache ist jedenfalls daß die Vitamin D-Therapie bei der Osteomalazie ganz ausgezeichnete Erfolge gezeitigt hat Sehr bewährt hat sich besonders das Vigantol das in Dosen von 6—10 Tropfen täglich Heilung der Erkrankung schon in einigen Wochen bringen kann.

Tetanie. Eine dritte Erkrankung die ähnlich der Rachitis und Osteomalazie mit einer Störung des Kalkstoffwechsels einhergeht, ist die Tetanie. Ausdruck der Störung des Kalkstoffwechsels bei der Tetanie ist die konstante Hypocalcämie, die allerdings verschiedenen Ursprungs sein kann. Bei den Beziehungen von Nebenschilddrüsen und Vitamin D wurde schon die parathyreoprive Tetanie erwähnt, die nur durch ganz große Dosen Vitamin D beeinflußt werden kann, das gegebene Mittel ist hier das Nebenschilddrüsenhormon, das Parathormon von Col

lip Neuerdings wird mit bestem Erfolg bei der Tetanie ein modifiziertes Bestrahlungsprodukt des Ergosterins, das sog A.T 10 (Holtz) angewandt, das in entsprechender Dosierung eine langandauernde Erhöhung des Blutkalkspiegels bewirkt. Die Genese der puerperalen Tetanie scheint nicht ganz einheitlich zu sein. Die Entscheidung, ob der Erkrankung eine Störung des Vitaminstoffwechsels oder eine Hypofunktion der Nebenschilddrüse zugrunde liegt, kann oft nur ex juvantibus getroffen werden. Als unterstützende Maßnahme wird das Vitamin D selbst bei der parathyreopriven Tetanie von vielen Autoren empfohlen. In größeren Dosen (das 5—10fache der antirachitischen Dosis) soll es das Parathormon voll ersetzen können Die früher sog idiopathische Tetanie, die ohne eine Schädigung der Nebenschilddrüse entstehen kann, ist nach Auffassung mancher Forscher nur eine bestimmte Phase im Ablauf der D-Avitaminose Sie kann als Komplikation der Rachitisheilung auftreten bei der wie schon erwähnt die Besserung der Phosphorbilanz der Erhöhung des Blutkalkspiegels vorauseilt Aus dieser sog Frühlingskrise, deren Zeichen also Hyperphosphatämie und Hypocalcämie zusammen mit einer Alkalosis sind (im Gegensatz zur Osteomalazie, bei der eine Azidosis gefunden wird), kann dann das Bild der Tetanie entstehen. Mittel der Wahl zur Behandlung dieser Tetanieart ist natürlich das Vitamin D Besonders wichtig für die allerdings sehr seltenen Fälle von Rachitis, die durch eine gestörte Vitamin D-Resorption im Magendarmkanal entstehen, wie z B bei der Coeliacie und beim Gallengangsverschluß ist die Möglichkeit der parenteralen Anwendung des D Vitamins in Form von Vigantol, die intramuskulär, ja sogar intravenös durchgeführt werden kann Die Dosierung lehnt sich an die bei der peroralen Behandlung gegebenen Mengen an

Vitamin D und Knochen- und Zahnsystem. Die engen Beziehungen zwischen dem Vitamin D und dem Kalkstoffwechsel sind bedeutungsvoll für die Frage der Festigkeit des Knochensystems. Sehr eindrucksvoll wer den diese Zusammenhänge beleuchtet durch Beobachtungen während des Krieges über die Zunahme der Knochenbrüche bei den vorwiegend mit Margarine ernährten Kindern und das plötzliche Absinken der Frakturenzahl, sobald genügend Butter mit der Kost zugeführt werden konnte Das Vitamin D vermag aber nicht nur verhütend einzugreifen, es hat nach klinischen und experimentellen Untersuchungen eine fördernde Wirkung auf die Callusbildung und Kalkeinlagerung nach Knochenbrüchen. Durch Verabreichung von 3—5 Tropfen Vigantol täglich kann die Dauer der Frakturheilung selbst bei alten Leuten verkürzt werden Zu fordern ist allerdings eine vorsichtige Dosierung da toxische Dosen eine Demineralisation hervorrufen und dadurch eine entgegengesetzte Wirkung haben können.

Allgemein bekannt ist die Bedeutung des D Vitamins für die Zahnbildung der Kinder Die rachitischen Zähne die während des ganzen Lebens die überstandene Avitaminose verraten, sind ja eine gar nicht seltene Erscheinung Nach M Mellanby ist das Vitamin D sowohl zur Verkalkung als auch zur Erhöhung der Widerstandskraft der Zähne gegenüber der Erkrankung notwendig Der Bedarf hängt natürlich auch hier von anderen Faktoren ab, wie z. B der Diät, der Umgebung und dem ultravioletten Licht. Allerdings kann das Vitamin D eine optimale Wirkung nur bei ausreichendem Vorhandensein anderer Vitamine, wie z. B der Vitamine A und C entfalten. Rein experimentell hat man bei lokaler Anwendung des Vigantols an den Zähnen eine sehr schnelle Neubildung von über calcifiziertem Dentin beobachtet. Neuerdings ist neben dem Vitamin D auch der Wert anderer Vitamine, besonders des Vitamin C, für die Zahnbildung betont worden.

Vitamin D bei allergischen Krankheiten Empfohlen wird das Vigantol des weiteren entweder allein oder zusammen mit Calcium bei allen Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des Blutkalkspiegels angestrebt wird. Die Erhöhung des Kalkspiegels des Blutes hält nämlich länger an wenn gleichzeitig Vigantol gegeben wird Über gute Erfolge mit der kombinierten Calcium Vigantol Behandlung sind vor allem bei allergischen Krankheiten wie dem Bronchialasthma und dem Heufieber berichtet worden. Aber auch bei Erkrankungen des vegetativ-endokrinen Systems, wie Thyreotoxikosen und bei asthenischen Patienten mit mehr oder weniger hyperthyreotischem Einschlag sind die Erfolge dieser Behandlung angeblich durchaus zufriedenstellend. Man gibt in allen diesen Fällen neben den intravenösen Kalkinjektionen 5 Tropfen Vigantol per os. Mit Vigantol allein kann bei allergischen Zuständen erst eine Wirkung erzielt werden wenn man toxische Dosen gibt.

Vitamin D und Tuberkulose. Recht umstritten ist die Wirkung des D Vitamins bei der Tuberkulose bei der neuerdings auch eine Störung des Mineralstoffwechsels gefunden wurde. Als unterstützendes Therapeutikum soll das Vigantol in Dosen von 3—5 Tropfen fast bei allen Formen der Tuberkulose günstige Allgemeinwirkungen entfalten die sich besonders in Gewichtszunahme und Besserung des Appetits äußern. Von einigen Autoren wird als weitere günstige Wirkung des reinen D-Vitamins bei der Tuberkulose die Verhütung von Lungenblutungen und die Förderung der Verkalkung progredienter Prozesse beschrieben Zu warnen ist aber gerade bei der Tuberkulose vor zu hohen Dosen, da es besonders hier bei Überdosierung leicht zu einer unerwünschten Demineralisation kommen kann. Sehr wenig einheitlich sind die Erfahrungen, die bei Untersuchungen über Beziehungen des Vita

min D zur Widerstandskraft des Organismus gegenüber Infektionen gemacht wurden. Während einige Untersucher eine erhöhte Resistenz der Versuchstiere gegenüber bestimmten Infektionen nach Vitamin D-Behandlung sahen, konnten sich andere von einer Schutzwirkung dieses Vitamins nicht überzeugen. Bei einer Durchsicht der vorliegenden Arbeiten scheint es aber doch, daß Vitamin D besonders in Kombination mit dem B-Vitamin Komplex eine Resistenzerhöhung bewirken kann. In der Veterinärmedizin, in der die Vigantolbehandlung überhaupt eine große Rolle spielt, hat man sich diese Schutzwirkung des D-Vitamins bereits weitgehend zu Nutzen gemacht.

Vigantolbehandlung des Fluors. Von Frauenärzten wird als unterstützende Maßnahme die Vigantolbehandlung bei Fluor albus eine recht günstige Wirkung bei vorsichtiger Dosierung und bei Kombination mit Calcium und allgemein diätetischen Maßnahmen wird dem Vigantol besonders beim unspezifischen Fluor kleiner Mädchen nachgesagt.

Vigantolbehandlung des Ekzems. Eine recht gute Wirkung hat die Vigantolsalbe beim Ekzem im Kindesalter, aber auch beim Ekzem Erwachsener ist durch eine Behandlung mit Vigantolsalbe Besserung erzielt worden. Bei Acne rosacea sollen die Erfolge der parenteralen Vigantoldarreichung ähnlich wie die der Lebertraninjektionen nach Unna sein (Strafke)

Vitamin-D-Behandlung der Radiumvergiftung Flinn und Mitarbeiter haben eine günstige Wirkung des reinen Vitamin D bei Radiumvergiftung gesehen. Sie fanden eine erhöhte Ausscheidung des Radiums aus dem Organismus bei Verabreichung eines Vitamin D Präparates. Diese therapeutischen Erfahrungen konnten aber von anderer Seite nicht bestätigt werden.

Vitamin-D-Gehalt von einigen Nahrungsmitteln
(in γ pro 100 g Substanz)[1])

Fische		**Milch Butter**	
Hering	0,14	Kuhmilch	0,2—0,4
Sardine	0,14	Butter	0,4—20
Bückling	0,14	**Fette Öle**	
Sprotten	0,14	Dorschlebertran	40—400
Austern	0,16	**Pilze**	
Eier		*Pfifferling*	0,14
Eigelb	20	Steinpilz	0,14
		Champignon	0,14

Schrifttum

Bills J of biol. Chem. 1927 72, 751 — Bond Lancet 1929 II, 323 — Bourdillon Proc Roy Soc. 1931 108 340; 1932, 109 488 — v Brandt und Holtz

[1]) 1 γ = 0,001 mg

Z. f physiol. Chem. 1929 Bd. 185 S. 217 — Brockmann Hoppe-Seylers Zschr 1936, Bd. 241 H. 1 2 u. 3 S 104 — Brockmann und Chen Hoppe Seylers Zschr 1936, Bd. 241 H 1 2 u. 3, S 129 — Collazo Paidoterapia 1931 Nr 113 S. 575. — Dalmer, v Werder und Moll Mercks Jahresbericht 1934 — Degkwitz und Bamberger Gesdh. f Kindesalt. 1928 3, 181 — Demole Christ Arch exp. Path. 1929 146, 361 — Drummond Biochem. Journ. 1926 20, 1229 — Fasold Mschr Kinderh. 1931 62, 28—32. — Flinn Amer Med. Assoc., 21 Sept. 1935 — Golblatt und Soames Biochem. J 1923 17 294 297 — Guggisberg Die Bedeutung der Vitamine für das Weib 1935 — Harnapp Klin. Wschr 1936 II 1043 — Harris und Moore Biochem. J 5 H. 22, S. 1461 — Heß Alfred F und Mitarbeiter J of biol. Chem. 1933 100, 27—65 J of biol. Chem. 97 369 — Hesse Klin W 1933 Nr 12. — Heymann Z. f. Kinderh. 1930, 49 748 — Holtz D m. W 1934 Nr 15 S. 560 und Nr 48 S. 1830. — Huldschinsky D m. W 1919 45 712. — Hume Pickersgill Gaffikin Biochem. J 1932, 26, 488 — Kreitmair und Moll M. m. W 1931 Nr 40 S. 1658 — Laquer Klin. W 1931 Nr 23 S. 1072 und Nr 33, S. 1542. D m. W 1931 Nr 6, S. 243 — Mellanby J Am. dent. ass. 1931, 96, 325 — Nitschke Z. f Kinderh. 1932, 52, 663 1933 54. Z. f. exp. Med. 1929 65 — Page Biochem. Z. 1930 220, 420 — Rygh Bull. Soc. Chim. biol. Paris 18, 1936, 1091—1096. — Scheunert Schieblich Klin. W 1929 I, 699 — Soós Arb. ung biol. Forsch. Inst. 1931 4 515 — Windaus und Mitarbeiter Nachr Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. 1932. Ann. Chem. 1930 481 120 1930, 483, 25; 1931 489 266. Klin. W 1933 753

Vitamin E

Einleitung Obwohl die Erkenntnis daß bei der Ratte für die normale Funktion der Sexualorgane und zur Erzielung optimaler Fruchtbarkeit die Zufuhr eines besonderen Vitamins — des Antisterilitätsvitamins E — notwendig ist, schon 1928 durch die Arbeiten von Sure und Evans gewonnen wurde, wissen wir bis heute noch nicht mit Sicherheit, ob dieses Vitamin auch für den Menschen unentbehrlich ist. Erscheinungen des Vitamin E-Mangels beim Menschen *kennen wir nicht. Wenn in den letzten Jahren* festgestellt werden konnte, daß Vitamin E-Konzentrate bei verschiedenen, primär sicher nicht durch Vitaminmangel bedingten Erkrankungen der Genitalsphäre eine deutliche Heilwirkung entfalten, so beweist das noch nicht die Lebenswichtigkeit dieses Vitamins für den menschlichen Organismus denn die Vitamine sind nicht nur (zum mindesten für einen Teil der Säugetiere) wesentliche Ergänzungsstoffe der Nahrung sondern üben unabhängig davon Heileffekte auch bei Krankheiten aus, die keine Avitaminosen sind. Dieser zweite Wirkungsmodus scheint in besonders ausgeprägter Form beim E-Vitamin vorzuliegen, wenn auch möglicherweise das Nichtvorkommen menschlicher E-Avitaminosen damit zusammenhängt, daß das E-Vitamin in der Natur weiter verbreitet und gegen küchentechnische Eingriffe widerstandsfähiger ist als andre Vitamine. Das, was wir heute über die Physiologie des E-Vitamins und die Symptome der E-Avitaminose wissen verdanken wir im wesentlichen den ausgedehnten Untersuchungen von Evans (1926—1928) Die biologische

Erforschung des E-Vitamin Problems hat seit dieser Zeit nur noch in geringem Umfange neue Erkenntnisse gebracht. Wichtig ist dagegen die neuerdings gemachte Feststellung, daß das E-Vitamin keine einheitliche Substanz ist. Das im Tierversuch zur Sterilitätsverhütung beim Männchen erforderliche Vitamin ist von dem für den normalen Schwangerschaftsverlauf und die normale Fruchtbarkeit beim Weibchen notwendigen Ergänzungsstoff verschieden (Geller Schuster, Grijns Martino) und die Funktion dieses letzteren wiederum wird in der Natur von mehreren (allerdings nah miteinander verwandten) Stoffen ausgeübt (Evans Emerson Emerson) Die nachstehenden Angaben beziehen sich sämtlich auf das für den weiblichen Organismus unentbehrliche Vitamin E-Komponente bzw seine verschiedenen natürlichen Formen von dem beim Männchen wirksamen Teilfaktor des E-Vitamins ist bisher kaum mehr als seine Existenz bekannt.

Chemie. Die wichtigste natürliche, mit E-Vitamin Wirksamkeit begabte Substanz, das α Tokopherol, ist ein blaßgelbliches, zähes in Alkohol und Äther nicht in Wasser lösliches optisch inaktives Öl dessen chemische Zusammensetzung mit größter Wahrscheinlichkeit der Formel $C_{29}H_{50}O_2$ entspricht (Evans Emerson Emerson) Es weist eine spezifische Absorption bei 298 $m\mu$ auf Seine Eigenschaften deuten darauf hin, daß es ein polyzyklischer Alkohol ist, der den Triterpenen (Lanosterin Amyrin, Betulin) nahesteht Amyrin ist ein häufiger Begleiter des E-Stoffs in seinen natürlichen Fundstellen (Drummond u. Mitarb.) Das Vitamin (α Tokopherol) ist selbst noch nicht kristallisiert erhalten worden, bildet aber schön kristallisierende Derivate, z. B ein Allophanat (Schmp 158—160°) und ein Nitrophenylurethan (Schmp 129—131°) Es ist widerstandsfähig gegen große Hitze (200°) und wird durch Alkalien und Säuren, durch katalytische Hydrierung (selbst bei höchsten Drucken) *in reiner Form auch durch Sauerstoff nicht zerstört*, wohl aber dann wenn die Fette, in denen es gelöst ist, ranzig werden (Olcott) oder wenn Schwermetalle in lipoidlöslicher Form zugegen sind (Waddell Steenbock) Vor dieser Inaktivierung wird das E-Vitamin in der Natur durch „antioxygene Begleitstoffe von Phenolcharakter geschützt (Cummings Mattill) Sein Molekül enthält wahrscheinlich drei Doppelbindungen und eine OH Gruppe das Vitamin E-Azetat und Benzoat sind ebenso wirksam wie das unveresterte Vitamin und überdies unempfindlich gegen Ranzigwerden. Wahrscheinlich kommt das E-Vitamin in der Natur auch in dieser veresterten Form vor Zum Xanthophyll bestehen entgegen älteren Annahmen keine Beziehungen

Im Weizenkeimlings und Baumwollsamenöl kommt neben dem α Tokopherol noch ein zweiter Alkohol mit E-Vitamin Wirksamkeit vor

der ebenfalls die Bruttoformel $C_{?}H_{50}O_2$ besitzt und ein kristallisiertes Allophanat vom Schmp 138° liefert (Evans Emerson Emerson)

Nachweis. Die Ermittlung des E-Gehalts von Nahrungsmitteln wird durch die Unzulänglichkeit der bisher ausgearbeiteten Testmethoden sehr erschwert. Spezifische chemische Reaktionen des Vitamins sind nicht bekannt der biologische Nachweis ist umständlich und sehr zeitraubend, da er sich über zwei Generationen erstrecken muß und die E-Depots der Organe nur sehr langsam entleert werden, und liefert wegen der weiten Streuung der Resultate nur bei Verwendung eines sehr großen Tiermaterials brauchbare Werte. Die üblichen Testmethoden sind kurativer oder prophylaktischer Art. Beim klassischen kurativen Test von Evans werden weibliche Ratten E-frei ernährt, bis Resorptionssterilität eintritt man gibt ihnen dann am Tage einer Kopulation eine einmalige Dosis des zu untersuchen den Stoffs und beobachtet den Verlauf der Gravidität. Man kann auch prophylaktisch die Menge dieses Stoffs zu ermitteln suchen, die normalen Graviditätsverlauf und normale Nachkommenzahl garantiert (Evans) oder Paresen verhütet (Ringsted) Die Aufstellung des Begriffs einer Vitamin E-Einheit ist noch nicht möglich gewesen man muß sich bisher damit begnügen, den E-Gehalt von Nahrungsmitteln durch die zur Sterilitätsverhütung erforderliche Menge auszudrücken.

Vorkommen. Über das Vorkommen des E-Vitamins in der Natur gibt folgende Tabelle Auskunft (relative E-Aktivität = 100 sterilitätsverhütende Mindestdosis in g)

Material	Relative E Aktivität
Rindmuskel	20
Rindsleber	10
Plazenta	25—100
Hypophysenvorderlappen	25—100
Schweinefett	20
Eidotter	17
Brunnenkresse	mindestens 50
Grüner Salat	40
Grüne Gemüse	40
Erbsen	25
Erdnüsse, roh	100
Weizenkeimlinge, trocken	400
Bananen	8
Hefe	0—20

E-Vitamin findet sich ferner in Gerste, Hafer Reis Kokosnuß Baumwollsamen Palm Lein und Sojaöl Butter und Milch. Mehl ist E-frei.

Bedarf. Die Tierarten, für die der Nachweis der Unentbehrlichkeit des E-Vitamins erbracht ist, sind Ratte, Maus und Huhn (Gard, Ender) Die Honigbiene entwickelt sich nur dann zur Königin wenn sie E-haltige Nahrung erhält die Larven der Arbeiterbienen werden E-frei ernährt (Hill Burdet) Da die Neigung zu Fehlgeburten bei Rindern, Schafen und Schweinen durch Zufuhr von E-Konzentraten beseitigt werden kann,

besteht wohl auch bei diesen Tieren ein E-Bedarf, der jedoch nicht sicher erwiesen ist. — Bei der Ratte genügt tägliche Zufuhr von 0 1 mg (in Form der höchstgereinigten Präparate von Drummond Singer Mac Walter) oder einmalige Zufuhr von 3 mg α Tokopherol (Evans) zur Erhaltung der normalen Fruchtbarkeit. Über die Größe des menschlichen E-Bedürfnisses wissen wir nichts Eine E-Hypervitaminose ist nicht bekannt.

Verhalten im Organismus. Zugeführtes E-Vitamin wird in den Organen gespeichert, vor allem in solchen, die zur weiblichen Sexualsphäre gehören (Plazenta, Hypophysenvorderlappen), ferner in Muskulatur, Pankreas, Milz, weniger in Leber, nicht in Niere und Gehirn. Nach Zagami *ist* auch in *Testes und Sperma E-Stoff enthalten. Die* Entleerung dieser Depots bei E-Mangel erfolgt sehr langsam, doch sind bei vollentwickelter E-Avitaminose die Organe E-frei. Über den Bedarf hinaus zugeführtes E-Vitamin wird durch den Darm und bei der Frau mit der Milch ausgeschieden. Normale Kuh und Frauenmilch enthält nur Spuren von E-Stoff (C Müller)

Physiologie. Über die Art und Weise, wie das E-Vitamin im (weiblichen) Organismus zur Wirkung gelangt, herrschte bis in die jüngste Zeit hinein Unklarheit. Die Tatsache, daß sowohl E-Vitamin wie Hypophysenvorderlappenextrakte befähigt sind, die Symptome der E-Avitaminose zu beseitigen und bei infantilen Tieren sexuelle Frühreife zu erzeugen, wurde von Verzár mit der Annahme erklärt, daß das E-Vitamin eine Vorstufe des gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormons sei. Das ist jedoch wegen der chemischen Verschiedenheit des lipoiden E-Vitamins und der wasserlöslichen, eiweißähnlichen Hypophysenwirkstoffe unmöglich. Später ergab sich, daß nicht nur Hypophysen sondern auch Plazentaextrakte und Ovarialsubstanz das E-Vitamin zu ersetzen vermögen (Marchesi) daß aber umgekehrt E-Vitamin bei kastrierten *Tieren wirkungslos* ist (*Guggisberg*) das Vorhandensein intakter Keimdrüsen ist also die Vorbedingung für das Zustandekommen der E-Wirkung, die darin besteht, daß das E-Vitamin die normale Funktion insbesondere Inkretion der zur Sexualsphäre in Beziehung stehenden endokrinen Drüsen aufrechterhält. E-Mangel in der Kost hat Atrophie des Uterus sowie degenerative Veränderungen in Ovar (Müller) und Hypophyse (Gierhake) zur Folge wenn kein E-Stoff zugeführt wird, stellt die Hypophyse die Produktion von luteinisierendem und Follikelreifungshormon ein (Rowlands Singer) Auch die Bildung des Corpus luteum Hormons ist von der E-Zufuhr abhängig da Injektion von Schwangerenharn nur bei normalen nicht bei E-avitaminotischen Kaninchen Luteinisierung der Ovarien (Friedmann Schneidersche Reaktion) hervorruft (Nielsen) Der Einfluß des E-Vitamins auf

das endokrine System erstreckt sich auch auf die Schilddrüse, die nur bei genügender E-Zufuhr funktionstüchtig ist E-Mangel bewirkt Schilddrüsenhypoplasie und Kretinismus (Singer, Barrie) Das E-Vitamin fördert weiter nach Juhász Schäffer das Zellwachstum Daraus erklärt sich wohl der praktisch bedeutungsvolle Befund, daß die Wundheilung durch lokale Anwendung von E-Vitamin (Weizenkeimöl) beschleunigt wird (Pegreffi, Marchesi)

Symptome der E-Avitaminose. Die Erscheinungen des Vitamin E-Mangels sind bei beiden Geschlechtern grundsätzlich voneinander verschieden. Beim Männchen treten schon frühzeitig histologisch faßbare und bei vollentwickelter Avitaminose irreparable Schädigungen ein, während beim Weibchen manifeste Organveränderungen nur in geringem Umfang (an Uterus, Ovarien, Hypophyse s o) und nur bei vollentwickelter E-Avitaminose beobachtet werden und die Störungen des Graviditätsverlaufs jederzeit durch E-Zufuhr zu beheben sind. An den männlichen Sexualorganen kündigt sich die beginnende E-Avitaminose durch Azoospermie und Degeneration der Spermien an, später tritt Atrophie der Samenkanälchen ein die zur Sterilität führt. Endlich kommt es zu irreparablem Schwund der Spermatidenkerne mit Riesenzellbildung und Verflüssigung Das E-frei ernährte Weibchen bleibt stets konzeptionsfähig und trägt die erste Gravidität, wenn die Konzeption zu Beginn der Avitaminose erfolgt, normal aus jedoch wird oft schon hierbei die Aufzucht der Jungen verweigert. Bisweilen kommen bereits in der ersten Gravidität Totgeburten vor Bei der zweiten werden nur wenige tote Junge zur Welt gebracht, bei der dritten erfolgt intrauterine Resorption der Föten und der Plazenta. Spontane Deziduome werden beobachtet. Außerhalb der Sexualsphäre äußert sich die E-Avitaminose in Schilddrüsenhypoplasie (s o) Muskeldystrophien (Müller Pappenheimer) Lähmungen und Paralysen als deren Substrat Degenerationsvorgänge in den Goll Burdachschen Strängen sowie den vestibulotecto- und rubrospinalen Bahnen beobachtet werden (Ringsted Lipschütz) Auch bei den jungen E-frei ernährten Rattenweibchen kommen Paresen vor (Evans Burr) In der Magendarmwand wurde von Adamstone bei E-Mangel ungeordnetes Zellwachstum wie bei malignen Tumoren gesehen.

Handelspräparate. Als hochkonzentrierte Vitamin E-Präparate, die sich in Tierexperiment und Klinik bewährt haben und peroral wie parenteral angewendet werden können, sind folgende zu erwähnen 1 Evion (E. Merck Darmstadt) Kapseln mit 0,3 g Weizenkeimöl Packung zu 50 Stück. Dosierung täglich 2—3mal 1 Kapsel 2 Vitamin E-Promonta (Chem. Fabrik Promonta, Hamburg) Packung mit 50 dragierten Tabletten. Dosierung täglich 3mal 1—2 Dragées nach den Mahlzeiten. 3 Scotts

Vitamin E (Scott & Bowne, Frankfurt a. M. 17) „flüssig" (Flasche zu 16 ccm) und in Pillen (Packung zu 100 Stück) Dosierung täglich 2—3mal 20 Tropfen oder 1—2 Pillen. Brauchbare E-Präparate sind ferner das englische Fertilol (Vitamin Ltd., London W 6) und das dänische Fertilan (Medicinalco Kopenhagen Kapseln zu 1 g Dosierung 3mal täglich 1 Stück)

Klinische Anwendung des E-Vitamins. *Die Erfahrungen* die bisher mit der therapeutischen Verwendung des E-Vitamins beim Menschen gemacht worden sind, lassen noch keine definitiven Schlüsse zu und können nur als wegweisend betrachtet werden, sind aber bisher recht ermutigend. Daß unzureichende Ernährung zu Menstruationsstörungen Sterilitäten, Genitalhypoplasien führen kann, haben Bauer Maoomber Küstner u. a gezeigt, doch dürfen diese Erscheinungen nicht ohne weiteres auf einen E-Mangel bezogen werden da auch das A Vitamin zur normalen Funktion der Sexualorgane erforderlich ist Das Hauptindikationsgebiet der Vitamin E-Therapie ist der habituelle Abort. Die vorliegenden Erfahrungen besagen übereinstimmend, daß bei Neigung zu Fehlgeburten durch rechtzeitig zu Beginn der Schwangerschaft angewandte und genügend lange (über einige Monate) fortgesetzte perorale Behandlung mit E-Vitamin in der überwiegenden Mehrzahl — nach den bisher veröffentlichten Kasuistiken (etwa 125 Beobachtungen) in etwa 75% — der Fälle eine Geburt lebender und ausgetragener Früchte erzielt wurde (Juhász Schäffer Vogt Möller Watson Watson Tew) Auch bei Neigung zu Frühgeburten (Gierhake Albrecht) bei habituellem Fruchttod (Eymer) und drohendem Abort (Watson Tew) — im letztgenannten Falle nur bei sehr hoher Dosierung — bewirkt prophylaktische Anwendung des E-Vitamins normalen Graviditäts- und Geburtsverlauf Gute Erfolge hat die E-Vitamin Behandlung auch bei Hypogalaktie und besonders bei verspäteter Menarche aufzuweisen (Juhász Schäffer) Widersprechend sind die Beobachtungen über die Beeinflussung primärer Sterilitäten der Frau durch E-Vitamin während aus verschiedenen europäischen Ländern über Heilerfolge der E-Therapie bei Sterilität berichtet wird (Juhász Schäffer Vogt Möller Albrecht) bezeichnen Watson und Tew in Amerika diese Therapie als wertlos Puerperale Psychosen lassen sich nach Quiraud und Nodet durch subkutane E-Applikation (2 bis 3 Serien von je 10—12 Weizenkeimöl Injektionen jeden 2 Tag) beseitigen. — Menstruationsstörungen sprechen nach den bisherigen Erfahrungen auf E-Vitamin nicht an. — Auch beim Manne wird die Sterilität durch E-Gaben günstig beeinflußt (Juhász Schäffer Albrecht) ebenso (nach Juhász Schäffer) Azoospermie

und sexuelle Schwäche, doch sind die auf diesem Gebiet gemachten Erfahrungen noch sehr spärlich und müssen weiter ausgebaut werden

Literatur

Albrecht M. m. W. 1936, 1319 — Evans u. Mitarb., Journ. Biol. Chem. 1936, 113, 319 Science 1936 83 421. — Eymer M. m. W. 1936 1940. — Gierhake Klin. W. 1936 220 — Guggisberg Die Bedeutung der Vitamine für das Weib. Berlin Wien 1935. — Juhász Schäffer Erg. inn. Med. 1933 45 129 — Quiraud Nodet Paris Médical 1936, II, 199 — Saphir Endocrinology 1936 20 107 — Simonnet Monde méd. 1936 810. — Vogt Möller Hosp. tid. 1933 621; Klin. W. 1936, 1683 — Watson Canad. Med. Assoc. Journ. 1936, 34 134 — Watson Tew Amer. Journ. Obstetr. Gynec. 1936, 31 352.

Vitamin H

Einleitung. Das im Jahre 1927 erstmalig von Miß Boas unter dem Namen „Faktor X" beschriebene und 1931 von György als für den Menschen bedeutsamer Diätbestandteil erkannte H Vitamin (auch Hautfaktor genannt) ist nach dem wenigen, was wir von ihm wissen, ein vor allem für das Kind unentbehrlicher Ergänzungsstoff der sowohl in seinen Eigenschaften wie in seiner physiologischen Wirkungsweise sich von den anderen Vitaminen wesentlich unterscheidet. Das H Vitamin ist für die normale Beschaffenheit und Funktion der Haut sowie für die Verwertung der Fette und gewisser Eiweißkörper unentbehrlich und hat im Umsatz dieser Stoffe bestimmte Funktionen zu erfüllen, deren Natur uns im einzelnen noch unbekannt ist.

Chemie. Vor den andren Ergänzungsstoffen zeichnet sich das H Vitamin dadurch aus, daß es in seiner natürlich vorkommenden Form weder in Wasser noch in Alkohol, Äther oder Fetten löslich ist, vielmehr fest an die unlösliche organische Grundsubstanz der Nahrungsmittel (wahrscheinlich an Eiweiß) gebunden ist. Erst die proteolytischen Spaltungsvorgänge im Darm oder Papainhydrolyse in vitro bewirken die Freisetzung des H Stoffs aus seiner Bindung und ermöglichen seine Resorption. So erklärt es sich, daß Extrakte unvorbehandelter H vitaminhaltiger Rohstoffe (Leber oder Hefeextrakte) keine H Wirkung entfalten. Die Reindarstellung des H Vitamins ist noch nicht gelungen, dürfte aber bald zu erwarten sein da bereits höchstwirksame, von Ballaststoffen weitgehend befreite Extrakte zur Verfügung stehen. Das (z. B durch Papainverdauung aus Extraktionsrückständen von Leber freigemachte) H Vitamin selbst ist dialysabel hitze und säurebeständig löslich in Wasser und Methylalkohol nicht in Äthylalkohol Äther und Benzin stickstoffhaltig aber schwefelfrei. Durch Alkalien wird es zerstört (Booher) durch Phos

phorwolframsäure wird es aus seinen Lösungen gefällt. Seine chemische Natur ist unbekannt vielleicht ist es eine Aminosäure (Gorter)

Nachweis. Die Feststellung des H-Gehalts von Nahrungsstoffen erfolgt im kurativen Rattenversuch derart, daß an Tiere, bei denen sich nach vier bis achtwöchiger Ernährung mit einer bestimmten, reichlich Eiklar und Olivenöl enthaltenden Mangeldiät ein Status seborrhoicus (s u.) ent wickelt hat, das zu prüfende Material in täglich gleicher Dosis verfüttert wird Auch subkutane Injektion des Materials ist möglich, wenn dieses zuvor einer proteolytischen Aufschließung unterworfen wurde. Es tritt dann bei Vorhandensein von H-Stoff in dem Untersuchungsmaterial in kurzer Zeit Abstoßung der Borken und Schuppen, Reinigung der sekundär infizierten Hautstellen, Glättung der Haut und Haarwachstum ein das neu entstehende Fell ist meist pigmentreicher, stärker und glänzender als das alte Dieser Heileffekt ist so konstant, daß er eine Standardisierung des H-Stoffs ermöglicht. Als (vorläufige) Ratteneinheit des Vitamins wird diejenige Menge biologisch wirksamer Substanz bezeichnet, die bei täg licher subkutaner Darreichung eine an H Avitaminose kranke Ratte inner halb vier Wochen völlig zu heilen imstande ist. Die reinsten Präparate von György enthalten eine Ratteneinheit in 5 γ Substanz. Durchweg hat sich ergeben, daß die bei peroraler Zufuhr erforderliche Dosis fünfmal größer ist als die entsprechende Subkutandosis.

Vorkommen. Über den H-Gehalt von einigen Nahrungsmitteln gibt folgende Tabelle Auskunft

Material	Subk. Ratteneinheiten pro 100 g Frischsubstanz (nach György[1])
Leber (Rind, Schwein)	1000
Niere (Rind)	1000
Niere (Schwein), gekocht	2000[2])
Hefe	200—250
Frauenmilch	25
Kuhmilch (Sommer)	50—100
(Winter)	25
Kartoffelmehl	160—250
Kasein	160—250
Gehirn	160
Banane	100—125
Muskelfleisch Thymus, Milz, Haut, Weizenmehl, Reis	0

H Vitamin findet sich endlich reichlich in Reiskleie (Booher) in geringerer Menge auch in Spinat, Kohl Eidotter und Blutserum (Boas Gorter) Eine gute H Quelle ist Kasein (Gorter) Speck und Leinöl sind H frei (Parsons) ebenso Molke (Heiman) und alle handels

[1]) Die Zahl der Subkutan Einheiten wurde aus der täglichen Heildosis bei peroraler Darreichung auf Grund der Tatsache, daß 1 Per-os-Einheit 5 Subkutan Einheiten ent spricht, errechnet.

[2]) Nach Parsons Lease Kelly

üblichen Leber- und Hefeextrakte (Campolon, Lilly 343, Cenovis-Extrakt Marmite, Vitox). Haushaltsübliches Kochen erhöht den H-Gehalt von Leber und Niere (Parsons, Lease, Kelly). In der Kartoffel und im Mais ist das Vitamin an den Stärkeanteil gebunden (im Gegensatz zur Milch, in der die H-Wirksamkeit am Kasein haftet). Klinisch bedeutsam ist der niedrige H-Gehalt der Frauenmilch im Vergleich zur Kuhmilch. Die H-Ausscheidung in der Milch scheint von der Vitamin-H-Zufuhr abhängig zu sein, denn qualitativ unzureichende Ernährung der Mutter fördert die Ekzembildung beim Kind (Goodman, Burr). Das H-Vitamin ist eine gegen physikalische Einflüsse sehr widerstandsfähige Substanz. Die zur Moorbildung führenden Absterbe- und Verrottungsvorgänge zerstören den Vitamin-H-Gehalt der pflanzlichen Ausgangsmaterialien nicht; die kolloiden Huminstoffe der Moore besitzen eine beträchtliche H-Wirksamkeit (Schmid).

Bedarf. Der H-Vitamin-Bedarf des Menschen steigt allem Anschein nach proportional mit dem Körpergewicht und stellt daher keine konstante Größe dar. Nach György beträgt er etwa 50 subkutane Ratteneinheiten pro kg Gewicht. Prophylaktische und therapeutische Dosis scheinen etwa gleich zu sein. Der H-Bedarf des Erwachsenen liegt danach bei etwa 3500 Einheiten täglich; angesichts dieses sehr hohen Wertes und des nicht sehr reichlichen Vorkommens des H-Stoffs in der Natur liegt der Gedanke nahe, daß H-Mangel-Zustände verbreiteter sind als man bis jetzt annimmt. Andrerseits ist zu berücksichtigen, daß der H-Bedarf parallel mit der Zufuhr von Eiklar und Fett variiert und bei einer fettfreien Kost vermutlich geringer ist als eben angegeben. — Eine H-Hypervitaminose ist bisher nicht bekannt. Außer für Mensch und Ratte ist der H-Stoff auch für Huhn (Norris, Ringrose), Kaninchen (Lease, Kelly, Parsons) und Hund (Berndt, Wand) unentbehrlich.

Verhalten im Organismus. Wie aus dem reichlichen H-Gehalt von Leber und Niere hervorgeht, wird aufgenommenes H-Vitamin in diesen beiden Organen, und zwar offenbar nur in diesen gespeichert. Bemerkenswert ist das Fehlen des „Hautfaktors" H in der Haut. Durchfälle und dyspeptische Erscheinungen verhindern die proteolytische Freilegung und Verwertung des H-Vitamins und prädisponieren zu H-Mangelzuständen (Status seborrhoicus). Der fötale *Organismus enthält* bei der Geburt nach Moro keine H-Reserven, so erklärt sich, daß Zeichen des H-Mangels häufig sofort nach der Geburt beobachtet werden. Das H-Vitamin ist auch perkutan resorbierbar. Im menschlichen und tierischen Harn findet sich kein H-Vitamin.

Erscheinungen des H-Mangels. Daß bei der absolut oder relativ H-arm ernährten Ratte — ein relativer H-Mangel entsteht z. B. bei Überfütterung mit Eiklar — sich entzündliche, zum Teil pellagraähnliche Ver-

änderungen an der Haut entwickeln, haben englische und amerikanische Autoren im letzten Jahrzehnt mehrfach beobachtet es ist jedoch das Verdienst György s, im Jahre 1931 festgestellt zu haben, daß das Krankheitsbild der H Avitaminose bei der Ratte nichts mit Pellagra zu tun hat, sondern eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem menschlichen Status seborrhoicus aufweist wenn auch neuerdings Milbradt (im Gegensatz zu der Auffassung von György) die Ansicht vertritt daß beide Zustände nicht völlig miteinander identisch sind Die ersten Symptome des H Mangels bei der Ratte sind Hautentzündungen in der Umgebung des Mundes Blepharitis intertrigoartige wunde Stellen an Achselhöhlen Leistenbeugen und Urethra, Juckreiz und Haarausfall dann tritt Rötung und Nässen der Haut, Bildung von Schuppen und borkigen gelben Auflagerungen endlich feinblättrige Desquamation über den ganzen Körper in Gestalt eines „Schuppenpanzers" hinzu. Sekundär können sich Pyodermien, Haut- und Schleimhautulzera, septisch pyämische Erkrankungen Pneumonien, selbst Keratomalazie entwickeln. — Die bei der Ratte meist deutliche Verschiedenheit der pellagrösen und der H-avitaminotischen Hautsymptome ist beim Huhn nicht vorhanden B_6 und H Mangel äußern sich beim Huhn in genau gleicher Weise und sind nur durch den Erfolg der Therapie gegeneinander abgrenzbar (Lease Parsons) Dies hat im Verein mit der Tatsache, daß sich B_6 und H Mangel häufig superponieren (s u.) zu Irrtümern und Trugschlüssen bei der Erforschung der wasserlöslichen Vitamine geführt. Außer den Hauterscheinungen verursacht der H Vitamin Mangel bei der Ratte auch nervöse Störungen (mit Veränderungen im Rückenmark und in den peripheren Nerven Findlay Stern Lease Kelly Parsons) und Wachstumsstillstand (Booher) der Stoff ist identisch mit dem „unlöslichen Wachstumsfaktor R von Williams Lewis und Hunt.

Physiologie des H Vitamins. Der menschliche Status seborrhoicus der wahrscheinlich als H Mangel Erscheinung zu deuten ist, stellt eine pathologisch veränderte Reaktionslage dar deren Wesen in einer Vermehrung und abnormen Zusammensetzung des Talgsekrets und einer fettigen Degeneration der oberflächlichen Hornhautschichten besteht und die die Voraussetzung für die Entstehung verschiedener pyogener Hautinfektionen darstellt. Die der Seborrhöe zugrundeliegende Störung des Fettstoffwechsels der Haut kann ebensogut durch ein Zuwenig an H Vitamin wie durch ein Zuviel von Eiereiweiß in der Nahrung hervorgerufen und überdies durch reichliche Fettzufuhr verschlimmert werden Es bestehen also enge Wechselbeziehungen zwischen der H Avitaminose der Störung des Hautfettstoffwechsels und der — bei der Ratte und beim menschlichen Säugling nachweisbaren — Giftwirkung des Eiklars Das H Vitamin ist danach einmal unmittelbar zweitens auf indirektem Wege

dadurch daß es den toxischen Effekt des in der Nahrung enthaltenen Eiklars ausschaltet, an der Aufrechterhaltung des normalen Hautfett umsatzes beteiligt, seine Funktion wird weiter dadurch unterstützt, daß der Fettumsatz in der Haut durch Einschränkung der Fettzufuhr eine Entlastung erfährt. Im Hinblick auf das H Vitamin Problem ist wichtig daß Bateman bereits 1916 vor zu reichlicher Verwendung von Eier eiweiß in der menschlichen Ernährung gewarnt hat.

Auf welchem Wege die Entgiftung des toxischen Faktors im Eiklar durch das H Vitamin erfolgt, weiß man nicht, ebensowenig wie etwas über die Natur dieses toxischen Faktors bekannt ist. Er hat offenbar Proteincharakter da erhitztes, säuredenaturiertes oder proteolytisch vorverdautes Eiklar nicht mehr giftig ist durch Alkoholfällung wird er nicht zerstört. Mit Eieralbumin ist er aber nicht identisch.

Das Vitamin H hat auch (vielleicht nur infolge der Normalisierung des veränderten „Terrains") eine ausgesprochen antiinfektiöse Wirkung (Gundel György Pagel)

Handelspräparate. Das H Vitamin ist in Form reiner Präparate bisher nicht im Handel zu haben. Ein von einer deutschen Firma zum Zwecke klinischer Versuche hergestelltes hochgereinigtes injizierbares H Kon zentrat (in Ampullen zu 2 ccm, enthaltend 1000 subk. Einheiten) ist dem Handel noch nicht übergeben worden. Außer auf diätetischem Wege (Näheres s. u.) kann die Vitamin H Therapie vorläufig nur mittels des in der Veterinärmedizin bewährten Präparats Murnil (1 g Murnilpulver = 50 subk. Einheiten) oder mit den H reichen teils intravenös, teils perkutan („Huco-Salbe") applizierbaren Huminpräparaten der Firma Humin-Chemie, München Leipzig, durchgeführt werden

Indikationen der Vitamin H Therapie. 1 Status seborrhoicus. Die ausgesprochenste Form der H Avitaminose und damit das Hauptanwendungsgebiet der Vitamin H Therapie ist nach György der Status seborrhoicus des Säuglingsalters, und zwar des 1 Trimenons mit seinen beiden Erscheinungstypen, der Dermatitis seborrhoides und erythematosa und der generalisierten Form des erythematösen Typs der Erythrodermia desquamativa Leiner Die diesen Krankheitsformen gemeinsame Grundlage ist die seborrhoische „Terrain veränderung" ein in einer Störung des Fettstoffwechsels und der Verhor nungsprozesse bestehender Aufbaufehler der Haut. 80% aller Fälle von Status seborrhoicus betreffen Brustkinder da Frauenmilch im allgemeinen weniger H-Stoff enthält als Kuhmilch. Doch können sich sebor rhoische Zustände auch bei Flaschenkindern einstellen wenn sie unter ernährt sind oder an Dyspepsien leiden, die die Verwertung des zugeführten H Vitamins hindern Nach Moro ist an der Entstehung der H Avitaminose des Säuglings meist auch eine toxische Eiweißwirkung beteiligt für die ersten drei Lebensmonate ist eine besonders große

Durchlässigkeit der Darmwand für unabgebautes Eiweiß nachgewiesen[1]) Eine andre von György und Finkelstein ebenfalls als H Mangel Erscheinung aufgefaßte, erst jenseits des 1 Trimenons auftretende Form der Seborrhöe, das Psoriasoid Jadassohn Tachau (seborrhoid psoriasoider Typ der Dermatitis seborrhoica) wird bis zum 10 Lebensjahr beobachtet, aber oft nicht richtig diagnostiziert es kann durch unzureichende Ernährung bedingt sein (Mangelform) aber auch durch eine vielleicht endokrin bedingte Disposition im Sinne verminderter Fettoleranz und entsprechend vermehrten H Bedarfs (konstitutionelle Form) die zweitgenannte Form steht in nahen Beziehungen zur echten Psoriasis (s u.) — Die H Therapie wird entweder mit H Konzentraten durchgeführt, von deren Anwendung György gute Erfolge gesehen hat, oder mit H reichen Nahrungsmitteln hier ist vor allem die Leber zu nennen (beim Säugling täglich 25—30 g gekochte Schweine- oder Rindsleber) Daneben soll reichlich gut verdauliches Eiweiß (in Form von Kasein, Larosan, Plasmon, nicht als Fleisch oder Eiklar[1]) gegeben werden, welches einmal als Vitamin H Träger dient und außerdem die Durchfälle kupiert, die die H Resorption verhindern. Auch Hefe ist erfolgreich, muß aber in sehr großen Mengen gegeben werden. Die bekannten Erfolge der Hefetherapie bei Akne und Furunkulose — häufigen Folgezuständen der seborrhoischen Reaktionslage — beruhen im wesentlichen auf dem H-Gehalt der Hefe beide Hautleiden werden auch durch Injektionen von H Konzentraten günstig beeinflußt. Beim Erwachsenen gehört die auf eine seborrhoische Basis zurückzuführende vorzeitige Glatzenbildung zum Anwendungsgebiet des H-Stoffs die Erfahrungen mit der H Therapie sind aber hierbei noch beschränkt.

2 Vom Status seborrhoicus des älteren Kindes führen morphologische und genetische Beziehungen zur Psoriasis Beziehungen, die die therapeutische Verwendung des H Vitamins auch bei dieser Erkrankung rechtfertigen. Bei ihr ist ebenso wie bei der Seborrhöe eine Störung des Hautfettstoffwechsels (Bürger Grütz) mit einer noch unklaren toxischen Wirkung (Unverträglichkeit) des Nahrungseiweißes („Dysproteinose" Samberger Pulay) gekoppelt, also gerade die zweifache Stoffwechselstörung vorhanden die auf ein Defizit an H Vitamin hindeutet. Injektionen von H Konzentraten haben denn auch in den Händen von Monocorps und György zu sehr guten Heilerfolgen bei Psoriasis geführt, ebenso Darreichung von gekochter Leber als H-Quelle (etwa 350 g mehrmals wöchentlich) Eine Unterstützung dieser Therapie durch Einschränkung der Fettzufuhr (Grütz) ist zu empfehlen.

[1]) Das Eiklar kann beim Säugling aber vom Darm aus nicht nur als spezifisches Toxin, sondern auch unspezifisch sensibilisierend wirken; so erklärt sich das häufige Zusammentreffen von Status seborrhoicus mit echtem (allergischem) Ekzem.

3 Wie bereits oben (S. 101) erwähnt wurde, spielt in der Ätiologie der Pellagra neben dem Mangel an Pellagraschutzstoff die Giftwirkung bestimmter, in verdorbenen Nahrungsmitteln, vor allem in Mais, ent haltener Toxine von Eiweißcharakter eine Rolle (Chick) Dies spricht sehr dafür, daß in der Pellagragenese auch der H Mangel von Bedeutung ist (Gorter) um so mehr als Pellagraschutzstoff und H Vitamin meist gemeinsam vorkommen und die in der Pellagratherapie mit Erfolg ver wendeten Nahrungsmittel (Hefe, Leber, Kuhmilch) stets auch gute H Vitamin-Quellen sind. Auch im Tierversuch ist die Möglichkeit einer Superposition von B_2* und H Avitaminose häufig gegeben (György) so erklärt sich wohl, daß gelegentlich Eiklardermatitis und Rattenpellagra verwechselt worden sind. Jedenfalls empfiehlt sich bei Pellagra nicht nur reichliche Zufuhr H haltiger Nahrungsstoffe, die meist wegen ihres B_2*-Gehaltes schon ohnehin gegeben werden sondern auch — vor allem bei Vorliegen von Darmstörungen, die die H Verwertung ver hindern — parenterale oder perkutane Applikation von H Konzentraten

4 Ohne jede theoretische Fundierung sind bisher die mehrfach beobachteten Erfolge der Injektionsbehandlung mit H Konzentraten bei Alopecia areata, Acne rosacea und Erythrodermia ichthyosiformis congenitalis (Schultz Schubert private Mitteilungen) Aus Tierversuchen ergibt sich ferner daß die parenterale H Therapie auch zur Unterstützung der lokalen Behandlung parasitärer Hauterkrankungen herangezogen werden sollte. Die Heilwirkung des H-Stoffs bei all diesen Hautaffektionen bestätigt die Richtigkeit des Satzes daß die Vitamine nicht nur Ergänzungsstoffe sind, sondern auch bei Leiden nicht-avitaminotischer Natur echte Heil effekte entfalten können

In allen Fällen, wo beim Erwachsenen H Therapie getrieben werden soll, ist zur Unterstützung der parenteralen stets auch auf diätetische H Zufuhr (in Gestalt von Leber Niere — wöchentlich 1—2mal 250 g —, Milch und Gemüse) und auf Einschränkung des Fleisch Fett und Ei konsums zu achten —

Das Problem der Bedeutung des H Vitamins für den Menschen ist noch ungelöst. Dieselbe Hautkrankheit, die bei dem einen Patienten durch H Vitamin Darreichung prompt geheilt wird, kann sich in einem anderen Falle der H Therapie gegenüber völlig refraktär verhalten, ohne daß sich die Gründe für dieses verschiedene Verhalten bisher auch nur annähernd erkennen ließen. Trotzdem ist Pessimismus hinsichtlich des therapeutischen Wertes des H-Stoffs unangebracht. Wenn auch die ein wandfrei günstigen Ergebnisse des Tierversuchs nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können muß doch das H Vitamin schon heute als ein auch für den Menschen höchst bedeutsamer Diätfaktor an

gesehen werden, dessen Anwendungsgebiet durch weitere Untersuchungen noch genauer umrissen werden muß. Vorbedingung hierfür ist, wie Schreus und Moncorps mit Recht betonen, die Klärung der Dosierungsfrage.

Literatur

Finkelstein in Pfaundler-Schloßmann: Handb. Kinderheilk. Berlin 1935 10 464. — Goodman-Burr: Arch. Pediatr. 1936, 53 790. — Gorter: Z. Vitaminf. 1936 5 1. — György in Pfaundler-Schloßmann: Handb. Kinderheilk. Berlin 1935 10 45. — Lease: Z. Vitaminf. 1936, 5 110; Biochem. Journ. 1937 31 424. — Milbradt: Dermat. Wschr. 1936, 1376 1402. — Moncorps: Med. Kl. 1935 1517; Dermat. Wschr. 1936, 1230. — Schmid: Arch. Dermat. 1937 175 344. — Schreus: Dermat. Wschr. 1936, 1231. — Schubert: ebenda. — Schultz: Medizin u. Chemie 1936 3, 143.

Die antihämorrhagischen Vitamine (Faktor T und Vitamin K)

Wie Glanzmann im Jahre *1931 feststellen konnte*, *hat* Vitamin A-arme Ernährung bei Mensch und Ratte ein Absinken der Thrombozytenzahlen, Verfütterung von Vitamin A-Präparaten eine Vermehrung der Blutplättchen, oft über die Norm hinaus, zur Folge. Glanzmann schloß aus dieser Beobachtung auf einen spezifischen thrombozytopoetischen Effekt des A-Vitamins. Von andren Autoren (Sure, Kik, Walker u. a.) wurde jedoch dieser Effekt nach Darreichung reinen A-Vitamins vermißt. Das gab Anlaß zu der Vermutung, daß nicht der A-Stoff selbst, sondern ein mit ihm gemeinsam vorkommendes andres, ebenfalls fettlösliches Vitamin für die Wirkung gewisser A-Präparate auf die Thrombozyten verantwortlich zu machen sei. In der Tat konnten Schiff und Hirschberger zeigen, daß im Voganöl, Sesamöl und Eigelb ein besonderes, bei Mensch und Ratte die Thrombozytenzahl steigerndes Vitamin enthalten ist, das vorläufig T-Faktor genannt wurde. Es ist fettlöslich, wird durch Ultraviolettlicht zerstört und findet sich besonders reichlich in dem vitamin-A-armen Sesamöl, während es umgekehrt in dem A-reichen Lebertran fehlt. Der Tagesbedarf des Kindes an T-Stoff wird nach Schiff etwa durch 5 Eigelb oder 10—20 Tropfen Sesamöl gedeckt. Der T-Faktor ist offenbar — neben dem C-Vitamin — zur Verhütung und Heilung der Werlhofschen Krankheit (essentiellen Thrombopenie) erforderlich. Schiff konnte bei mehreren Werlhof-kranken Kindern durch reichliche T-Zufuhr Normalisierung der Plättchenzahl und klinische Besserung (Beseitigung der Blutungen) erzielen. Außer von Mensch und Ratte wird der T-Faktor auch vom Hund benötigt. Durch langdauernde Beschränkung der Nahrungszufuhr läßt sich beim Hund eine hämorrhagische *Diathese mit extremer* Thrombopenie und verlängerter Blutungs- und Gerinnungszeit hervorrufen (Dam, Schønheyder, Lewis).

Das Vitamin T Problem ist aber damit nicht gelöst. Batereau konnte im Gegensatz zu Schiff und Lorenz keine Wirkung des Sesamöls auf die Plättchenzahl feststellen methodische Schwierigkeiten scheinen hier mitzuspielen. Nach Lorenz soll auch das A Vitamin einen Einfluß auf die Thrombozyten ausüben, allerdings nur bei pathologisch erhöhter oder verminderter Plättchenzahl im Sinne einer Einregulierung dieser Zahl auf einen normalen mittleren Wert. Demgegenüber bewirkt der T Faktor stets, auch bei normaler Plättchenzahl, eine Vermehrung der Thrombozyten.

Der T Faktor ist allem Anschein nach nahe verwandt, wenn nicht identisch mit dem ebenfalls fettlöslichen 1935 gleichzeitig von Dam Schønheyder und Almquist Stokstad entdeckten antihämorrhagischen Vitamin (Vitamin K) dessen Fehlen in der Nahrung bei jungen Vögeln (Huhn Gans Ente) Auftreten von Hämorrhagien in der Haut und im Schlund, Anämie sowie eine bisweilen enorme Verlängerung der Blutgerinnungszeit verursacht. Wenn auch die Unentbehrlichkeit des K Vitamins bisher mit Sicherheit nur für den (jugendlichen) Vogelorganismus nachgewiesen ist, so hat dieses Vitamin zweifellos doch auch für den Säuger eine gewisse physiologische Bedeutung Hogan konnte durch K arme Ernährung auch bei Kaninchen und Schwein Hämorrhagien hervorrufen in der Schweine- und Hundeleber ist normalerweise reichlich K Vitamin enthalten, dessen Menge bei Verfütterung K freier Kost stark abnimmt. Danach ist es möglich oder sogar wahrscheinlich, daß das K Vitamin auch vom Menschen benötigt wird, wenn auch Beweise dafür noch ausstehen. Tastende therapeutische Versuche (Anwendung von K Konzentraten bei Hämophilie) sind bisher erfolglos gewesen (Dam u Mitarbeiter) doch verdient die Möglichkeit einer Beeinflussung anderer hämorrhagischer Erkrankungen, besonders des Kindesalters, durch K Vitamin die Beachtung der Kliniker

Das K Vitamin ist bereits in höchstaktiver nahezu chemisch reiner Form erhalten worden. Es ist ein farbloses, hitzebeständiges, aber gegen Alkalien empfindliches, im Vakuum destillierbares Öl, löslich in Alkohol, Äther und Azeton, nicht in Wasser Chemisch ist es ein ungesättigtes Indolderivat. Es findet sich besonders reichlich im Heu und Schweineleberfett. Folgende Tabelle enthält eine Übersicht über den K-Gehalt einiger Nahrungsmittel in Einheiten (1 Einheit ist die kleinste perorale Tagesdosis pro g Tier die bei 3tägiger Verfütterung an K frei ernährte Hühnchen die verlängerte Gerinnungszeit des Blutes wieder normalisiert)

K Gehalt einiger Nahrungsmittel pro 100 g Frischsubstanz
(nach Dam Schønheyder)

Weißkohl	1840	Kartoffeln	500
Rotkohl	480	Gerste	1500
Spitzkohl	1680	Schweineleber	2800
Wirsingkohl	2600	Schweineleberfett	29000—48000
Spinat	1900 -5780	Mais, Weizen, Reis	0
Karotten	2280		

Literatur

Batereau Ms. Kind. 1937 69 369 — Dam Schønheyder Lewis Biochem. Journ. 1937 31 22. — Lorenz Ms. Kind. 1937 68 205; Zschr Kind. 1937 58, 504 — Schiff Hirschberger Jb Kind. 1936, 146 (N F 96) 181 191 293; 1936, 147 (N F 97), 61; Am. Journ. Dis. Children 1937 53 32.

Vitamin P (Permeabilitätsvitamin)

Ausgehend von der Beobachtung, daß C-Vitamin reiche Paprikapräparate und auch Zitronensaft bei der hämorrhagischen Diathese eine bessere Wirkung entfalten als das reine Vitamin C vertraten Szent Györgyi und Mitarbeiter die Auffassung daß der Heileffekt dieser Naturstoffe durch das Zusammenwirken des in ihnen enthaltenen C-Vitamins mit einem noch unbekannten, für die Aufrechterhaltung der normalen Gefäßundurchlässigkeit unentbehrlichen Diätfaktor bedingt sei. Es gelang den ungarischen Forschern tatsächlich bald darauf einen solchen Stoff den sie Vitamin P (Permeabilitätsvitamin) nannten, aus Paprika und Zitronen in kristallisierter Form darzustellen Das Vitamin P ist ein *schwachgelber — daher auch Citrin genannter* — in Wasser und Alkohol schwer löslicher Stoff dessen Zusammensetzung der Bruttoformel $C_{28}H_{36}O_{17}$ (oder $C_{28}H_{34}O_{17}$) entspricht. Seiner chemischen Natur nach ist es ein Flavonderivat, und zwar wahrscheinlich ein Diglykosid eines Flavonols Der Tagesbedarf des Menschen an P-Stoff beträgt etwa 30 mg Citrin (bei intravenöser Darreichung) Die P Avitaminose äußert sich in einer herabgesetzten Kapillarresistenz und einer gesteigerten Durchlässigkeit der Kapillaren für Eiweiß („seröser Entzündung“ nach Eppinger Kaunitz) Das P Vitamin wirkt daher günstig bei vaskulärer (nicht bei thrombopenischer) Purpura und normalisiert bei einer Dosierung von 30 mg täglich (intravenös) innerhalb von 10 bis 20 Tagen die Kapillarresistenz und permeabilität bei *allen* Erkrankungen die mit erhöhter Durchlässigkeit der Kapillaren einhergehen (außer bei vaskulärer Purpura auch bei Pleuritis Peritonitis Endokarditis Nephritis Polyarthritis Empyemen, Myxödem) Die klinischen Symptome dieser Erkrankungen beeinflußt das P Vitamin allerdings nicht Auch der Meerschweinchen-Skorbut ist eine gemischte C- und P Avitaminose die reine P Avitaminose macht keine klinischen Erscheinungen — Es gibt mehrere P Vitamine. Außer dem Citrin besitzen auch andere Flavonderivate P Wirksamkeit, z. B das Hesperidin und Dimethylhesperidin nicht aber das Quercitrin und Quercetin. (Doch haben auch die beiden letztgenannten Flavone Vitamincharakter denn sie besitzen nach Jency und Czimmer ähnlich dem Vitamin B_1 die *Fähigkeit als* Coferment der Milchsäuredehydrase des Herzmuskels zu wirken und sind als solche für den tierischen Organismus offenbar unentbehrlich.)

Mit der noch nicht genügend erkannten, aber zweifellos wichtigen physiologischen und klinischen Bedeutung der Nahrungsflavone erklärt sich auch die günstige Beeinflussung des Organismus durch flavonreiche Genußmittel wie den Tee.

Literatur

Armentano Bentsáth Béres Rusznyák Szent Györgyi D. m. W. 1936, 1325 — Bentsáth Rusznyák Szent Györgyi Nature 1936 138, 798; 1937 139 326. — Jeney Czimmer Arch. exp. Path. 1936, 183 507 — Rusznyák Szent Györgyi Nature 1936, 138, 27

Vitamine und menschliche Nahrung

Noch vor wenigen Jahren wußte man über die Bedeutung der Vitamine für den menschlichen Organismus relativ wenig. Viele der Untersuchungsergebnisse der Vitaminforschung aus neuerer Zeit schienen mehr tierexperimentelles Interesse als Wichtigkeit für die menschliche Ernährungslehre zu besitzen. Sehr bald nach der Entdeckung der Vitamine und mehr noch in den letzten Jahren ist daher von verschiedenen Seiten davor gewarnt worden, die Bedeutung der Vitamine zu überschätzen. So wurde behauptet, daß bei einer gewöhnlichen gemischten Kost die Gefahr einer Avitaminose in keiner Weise bestünde. Der Einwand, daß die Seltenheit von Avitaminosen auch bei unseren einseitig ernährten Kranken für eine ausreichende Vitaminversorgung spricht, wird jedoch durch die neu gewonnene Erkenntnis über das Wesen und die Häufigkeit von Hypovitaminosen entkräftet, von der bei den einzelnen Vitaminen bereits die Rede war. Mit der Reindarstellung und Synthese der wichtigsten Vitamine haben wir aber nicht nur einen neuen Einblick in das Wesen der Avitaminosen gewonnen, sondern auch neue Möglichkeiten einer rationellen Behandlung bzw. Verhütung von Mangelkrankheiten in die Hände bekommen.

Ein anderer praktisch nicht zu unterschätzender Vorteil ist dadurch gegeben, daß man den Gehalt der Nahrung, jedenfalls soweit es die chemisch bereits rein dargestellten Vitamine betrifft, nicht nur in biologischen Einheiten, sondern rein gewichtsmäßig auszudrücken imstande ist.

Als Hypovitaminosen bezeichnet man Krankheitsbilder unklarer Art, die dann entstehen, wenn die Zufuhr der Vitamine bzw. eines Vitamins nicht in den den optimalen Bedingungen entsprechenden Mengenverhältnissen erfolgt. Die klassischen Merkmale der bekannten Avitaminosen treten dann nicht auf, aber der relative Vitaminmangel macht sich in zahlreichen, vielfach wenig charakteristischen Störungen geltend. Gerade in allerneuester Zeit hat Frederiksen z. B. bei einer Reihen

untersuchung von Schulkindern in Kopenhagen ein auffallend häufiges Auftreten von latentem Skorbut gefunden Als einzige Symptome der C-Hypovitaminose fand er oft nur Appetitlosigkeit und eine unbedeutende Hämaturie.

Ähnliches gilt für andere Vitamine, z. B A und B_1, an denen ebenfalls ein latenter Mangel im Organismus bestehen kann.

Nach Castle und Strauß bestehen Beziehungen zwischen der Perniciosa und dem Vitamin B_2* Es ist wahrscheinlich, daß auch bei dem Vitamin B_2* wegen des großen Unterschiedes zwischen den eben ausreichenden und den zur optimalen Versorgung erforderlichen Vitaminmengen häufiger zu einer Hypovitaminose kommt, als allgemein angenommen wird. Schließlich hat Stepp noch auf die Möglichkeit hingewiesen, daß eine mangelhafte Vitaminzufuhr sich erst bei der Nachkommenschaft auswirken könnte, ähnlich wie dies M. B Schmidt mit eisenarmer Kost bei Mäusen gezeigt hat. Es muß auch daran gedacht werden, daß auf diese Weise Mutationen entstehen können. Aus diesen Andeutungen geht hervor, daß wir damit rechnen müssen, daß in Zukunft noch manche Krankheitsbilder in das Gebiet der Hypovitaminosen eingereiht werden, deren Beziehungen zu den Vitaminen wir bis heute noch nicht kennen. Eine Schwierigkeit besteht allerdings darin, daß bei den uncharakteristischen Symptomen der Hypovitaminosen die Zusammenhänge oft nur sehr schwer klarzulegen sind und die Diagnose „ex juvantibus" an sich nicht befriedigt.

Es ist deshalb nicht nur von großer Bedeutung zahlenmäßig exakte Aufschlüsse darüber zu erhalten, wie groß die absolute Menge eines Vitamins ist, die der Körper zugeführt erhält, wichtig ist außerdem daß die Mengen in einem bestimmten optimalen Verhältnis untereinander und zu der Gesamtmenge der Nahrung stehen. Bewiesen ist die Abhängigkeit besonders für das Vitamin B_1 das um so reichlicher aufgenommen werden muß je größer die aufgenommene Kohlehydratmenge in der Nahrung ist. Bei den Beziehungen zwischen Vitaminen und Mineralstoffwechsel liegen die Dinge ähnlich. Bekannt ist, daß beim Rachitiker der Bedarf an Vitamin D desto größer ist, je mehr das Verhältnis von Phosphorsäure zu Calcium in der Nahrung von der Norm abweicht.

Die Umstände, welche die Entstehung einer Hypovitaminose bzw Avitaminose begünstigen können, auch wenn die Nahrung nicht besonders vitaminarm ist, sind also recht zahlreich. Selbstverständlich wird bei ihrem Zustandekommen ein primärer Vitaminmangel in der Nahrung die Hauptrolle spielen. Es wird aber viel zu wenig beachtet, daß jede Schonkost auch eine einseitige Ernährung darstellt, weil viele vitaminhaltige Nahrungsmittel wegen ihrer Unverträglichkeit für den Kranken weggelassen werden müssen. Bei lange fortgesetzten strengen Diäten sind tatsächlich Avitaminosen vorgekommen. Morawitz hat z. B bei einem

Typhuskranken, der fast nur mit Breien und Schleimsuppen ernährt wurde, das Auftreten von Skorbut beobachtet. Auch bei Kranken mit Ruhr, Ulcus ventriculi, Magenfistel, Colitis sind Avitaminosen gesehen worden. Wieweit bei den verschiedensten Schonkostformen eine ausreichende Vitaminversorgung des Organismus gewährleistet ist, ist noch unbekannt. Um in dieser Frage weiter zu kommen, ist es vor allem nötig den Vitamingehalt einer Kostform wenigstens annähernd zu kennen. Eine solche Berechnung wurde kürzlich auf unsere Veranlassung noch einmal nach neuesten Angaben über den Vitamingehalt der Nahrungsmittel für die gebräuchlichsten Diäten durchgeführt (Franz). Dabei wurden naturgemäß hauptsächlich die Kostformen berücksichtigt, die in der 1. Med. Klinik des Krankenhauses l. d. I. in München zur Anwendung kommen.

Täglicher Vitaminbedarf des Menschen

Vitamin A: minimal ca. 1 mg Carotin,
optimal ca. 3—5 mg Carotin (nicht genau bekannt).

Vitamin B_1 minimal 0,25—0,5 mg krist. B_1
optimal 1—2 mg krist. B_1

Vitamin B_2: minimal 1 mg krist. Lactoflavin
optimal 2—3 mg krist. Lactoflavin.

Bedarf an den übrigen B-Faktoren unbekannt.

Vitamin C: minimal (gleichzeitig untere Grenze des Optimum)
Säugling: 5 mg krist. Ascorbinsäure
Erwachsener 20—50 mg krist. Ascorbinsäure

Vitamin D: Säugling und Kleinkind:
minimal 0,002 mg krist. D_2 (Calciferol neu),
optimal (gleichzeitig Minimum bei Rachitis) 0,01 mg D_2.
Bedarf des Erwachsenen unbekannt, jedoch nicht viel höher

Vitamin E Bedarf unbekannt.

Mit Hilfe dieser Tabelle, die den ungefähren Vitaminbedarf des normalen Menschen angibt, haben wir die Möglichkeit, zu beurteilen, ob in einer der angeführten Kostformen ein Vitamindefizit vorhanden ist. Bei diesen Zahlen ist aber wohl zu bedenken, daß sie nur einen ungefähren Anhalt geben und auch nur für den gesunden Menschen gelten. So ist nach der Ansicht verschiedener Autoren der Vitamin-C-Bedarf wesentlich höher.

Da unsere Diätformen bei kranken Menschen Anwendung finden, verdienen diese Dinge eine besondere Berücksichtigung; treffen hier doch zwei Faktoren zusammen, von denen jeder für sich allein schon einen Vitaminmangel verursachen kann, einerseits nämlich die durch die Kostform eingeschränkte Vitaminzufuhr, anderseits der durch die Krankheit bedingte vermehrte Vitaminverbrauch. Es ist also anzunehmen, daß eine Diät, deren Vitamingehalt normalerweise gerade aus

reichend ist, bei einer bestimmten Krankheit als unterwertig angesehen werden muß Außerdem muß beachtet werden, daß die angegebenen Zahlen nur bei einer optimalen Resorption bzw Verwertung der Vitamine Gültigkeit haben.

Ein Vergleich des Vitamingehaltes verschiedener Diätformen mit dem täglichen Bedarf des Menschen an den wichtigsten Vitaminen ergibt, daß bei vielen Kostformen tatsächlich nicht genügend von den Ergänzungsstoffen dem Organismus zugeführt wird. Im einzelnen kann man aus den vorliegenden Berechnungen (s S 178 u. 179) folgende Schlüsse ziehen

Vitamin A. Bei den weitaus meisten Kostformen liegt der Vitamingehalt über dem Optimum. Eine unzureichende Versorgung mit Vitamin A ist nur bei der gallen und purinfreien Diät zu befürchten, da diese Diätformen über längere Zeit gegeben werden. Wo sonst der Minimalbedarf nicht erreicht wird, handelt es sich um Kostvorschriften, die nur einige Tage lang verabreicht werden, so z. B die Apfelkost.

Vitamin B_1 Wesentlich größere Aufmerksamkeit beansprucht das Vitamin B_1 da bei diesem Vitamin das Optimum nur bei einer einzigen Diät erreicht wird. Entscheidend für die ausreichende Versorgung unseres Volkes mit Vitamin B_1 ist ganz allgemein die Wahl des Brotes. Nur durch ein gutes Vollkornbrot kann der Bedarf an diesem Vitamin mit Sicherheit gedeckt werden. Nach Stepp ist die Gefahr eines relativen Mangels beim B_1-Stoff deshalb größer als bei jedem anderen Vitamin, weil die Spanne zwischen Minimum und Optimum besonders groß ist.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse beim **Vitamin B_2** Allerdings ist bei diesem Vitaminkomplex nur der Flavingehalt der Nahrungsmittel berücksichtigt, der überdies nur zum Teil bekannt ist. Anscheinend wird durch manche Spezialdiäten der Minimalbedarf an Flavin nicht gedeckt

Vitamin C. Obwohl der Vitamin C-Gehalt der meisten Kostvorschriften den täglichen Minimalbedarf erreicht, scheint eine Umstellung einer ganzen Reihe von Diätvorschriften im Sinne einer Anreicherung mit Vitamin C dringend notwendig Am auffälligsten ist der geringe Vitamin C-Gehalt bei den Schonkostformen, die bei Erkrankungen des Magendarmkanals gegeben werden. Gerade bei diesen Krankheiten ist aber eine optimale Versorgung mit Vitamin C besonders wichtig Es sei auf die engen biologischen Beziehungen zwischen Vitamin C und Magendarmkanal verwiesen. Außerdem besteht bei diesen Erkrankungen die Möglichkeit, daß bei an und für sich ausreichendem Vitamin C-Gehalt der Nahrung eine C-Hypovitaminose bzw C-Avitaminose durch mangelhafte Resorption entsteht, eine Möglichkeit, die an anderer Stelle eingehend erörtert wurde. Noch mehr als bisher ist besonders beim Vitamin C beachten, daß der Gehalt der verschiedenen Nahrungsmittel an diesem Vitamin weitgehendst abhängig ist von der Lagerung und der Art der Zubereitung So ist bei Wirsing Kopfsalat, Weißkraut, Spargel

Erbsen und Erdbeeren schon nach 2—4 Tagen der üblichen Aufbewahrung ein Rückgang des Vitamingehaltes um 50—80% festgestellt worden. Gurken, Zwiebeln und Stachelbeeren zeigen dagegen eine geringere Abnahme. Solche Beobachtungen beweisen klar die Wichtigkeit der Verwendung eines möglichst frischen Gemüses. Von praktischer Bedeutung sind außerdem Untersuchungen, die gezeigt haben, daß die Tomate im August viel reicher an Vitamin C ist als im November und daß die Kartoffel durch die Winterlagerung an Vitamin C verliert. Wilde Äpfel und gewöhnliche Wirtschaftsäpfel haben einen höheren Vitamin C-Gehalt als die hochgezüchteten Sorten. Die wichtigste Vitamin-C-Quelle für uns ist die Kartoffel, deren Vitamingehalt allerdings sehr von der Zubereitung abhängt. Beim Kochen mit der Schale bleibt der gesamte Vitamin-C-Gehalt erhalten, während bei geschälten Kartoffeln die Hälfte und bei noch weitgehenderer Zerkleinerung fast alles Vitamin verloren geht. Wichtig für die Ernährung des Kleinkindes ist die Tatsache, daß der Vitamin C-Gehalt der Kuhmilch im Sommer ungefähr dreimal höher als im Winter ist. Ähnliches gilt übrigens für den Carotin-Vitamin-A- und Vitamin D-Gehalt der Kuhmilch.

Vitamin D. Über den täglichen Bedarf an diesem Vitamin wissen wir sehr wenig. Doch scheint nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen beim Erwachsenen die Gefahr einer D-Avitaminose nicht groß, vorausgesetzt, daß für eine genügende Einwirkung des Lichtes auf den Körper Sorge getragen wird.

Eine andere Frage ist es, ob schon eine nur für kurze Zeit gegebene an Vitaminen unterwertige Nahrung zu Schädigungen der Gesundheit führen kann. Selbstverständlich wird die Größe des Vitamindefizits und auch das Mengenverhältnis aller Vitamine in der Nahrung eine Rolle spielen. Vom Meerschweinchen wissen wir, daß beim Fehlen klinisch feststellbarer Skorbuterscheinungen bei Vitamin C-freier Nahrung schon nach 8 Tagen histologisch nachweisbare Veränderungen an den Zähnen zu finden sind.

Es ist klar, daß ein allgemeiner Überblick, wie ihn die Tabelle bietet, nur Anhaltspunkte für die Vitaminversorgung des Organismus bei den angeführten Kostformen liefern kann. Abgesehen davon, daß wir den genauen Vitaminbedarf des gesunden Menschen noch nicht kennen, ist der Vitaminverbrauch bei verschiedenen Krankheiten großen Schwankungen unterworfen. Auf jeden Fall aber können die Berechnungen einen Hinweis dafür geben, bei welchen Kostformen eine Umstellung bzw. Ergänzung der Nahrung in bezug auf die Vitamine vorzunehmen ist. Wie können wir nun praktisch eine derartige Umstellung bzw. Ergänzung der Kostformen vornehmen, so daß sie in jeder Beziehung eine ausreichende Vitaminversorgung des Organismus gewährleistet? Beim Vitamin B_1 spielt, wie bereits erwähnt, die Art des Brotes die wesentlichste Rolle.

Der Gehalt verschiedener Kostformen an den wichtigsten Vitaminen

Die täglich zugeführten Vitaminmengen in den verschiedenen Kostformen

Kostform	Vit. A mg Carot.	Vit. B_1 γ	Vit. B_2 Flavin γ	Vit. C mg	Vit. D γ
	Minim. 1 mg Opt. 3–5 mg	Minim. 500 Opt. 2000	Minim. 1000 Opt. 2–3000	Minim. 20—50	Minim. 2 Opt. 10
Gastritiskost	58	788	1194	88,8	18
Transduodenale Ernährung	83,5	858	814	41,25	67
Kost bei Anacidität	40,3	783	448	75	6
Kost bei Hyperacidität	18,8	822	988	26,8	18
Ulcusdiät					
Leube-Ziemssen I	12,9	628	1901	7,5	15
Leube-Ziemssen II	17 7	788	1881	22,5	20
Leube-Ziemssen III	49	878	1876	26,5	17
Bergmann-Kalk, 5 Tag	1	80	200	1,5	0,6
6. "	3,3	50	1318	2,25	4
7	5,1	487	735	2,25	7
8.	5,6	542	841	3	7
9	8,3	582	941	3,75	10
10.	9,4	606	951	3 75	11
15. "	15,4	727	1212	18,75	18
20.	15,2	647	1498	18,75	19
Kost bei Fäulnisdyspepsie	16 7	428	181	82,75	0,8
Kost bei Gärungsdyspepsie	44 7	568	826	22,5	12
Gallendiät	8,5	868	181	88,5	—
Cholesterinfreie Kost	16,2	410	283	255	—
Antispastische Schonkost	56,4	475	500	25,5	21
Schaukelkost bei Zystopyelitis					
azidotisch	11	840	92	110,5	10
alkalotisch	87,8	900	1095	145	18
Oxalsäurefreie Kost	85	695	78	162	15
Purinfreie Kost	2,4	585	160	125,25	0,8
Nierendiät nach Nonnenbruch	49,1	752	798	204,75	12
Nierendiät nach von Noorden	16 7	1261	180	280,5	15
Nierendiät nach Volhard	18,8	505	495	161,5	15
Nierendiät nach Karell					
1 Strenger Karelltag	5—6	400—480	1000-1200	7,5—9	3—3,6
2 Erweiterter Karelltag	10	406	749	20,75	10
Nierendiät nach Allen	72,2	1752	568	269,25	12
Nierendiät nach Lichtwitz	17,7	291	529	1,9	20
Adlersberg-Porges I	84,5	517	908	17,75	20
Adlersberg Porges II	48,6	1872	1008	72,75	12
Adlersberg Porges III	44,7	765	950	80,75	18

Kostform	Vit. A mg Carot.	Vit. B_1 γ	Vit. B_2 Flavin γ	Vit. C mg	Vit. D γ
	Minim. 1 mg Opt. 3—6 mg	Minim.: 500 Opt. 2000	Minim.: 1000 Opt. 2—3000	Minim. 20—50 mg	Minim. 2 Opt. 10
Gemüse-Fett Tag bei Diabetes	89	695	860	106	18
Gemüse-Tag bei Diabetes	48,5	875	260	70	8
Gemüse-Hafer Tag bei Diabet.	40 7	617	260	54	5
Gemüse-Eier-Tag bei Diabetes	24,2	850	970	85	22
			200	—	5
			218	16	8
			200	44	11
			6150	211,5	5
			1996	219,5	22
			286	198,5	8
			265	80	14
			888	248	11
			—	127,5-170	—
			280	81,5	0,6
			200	406	—
			718	270,75	12
			828	59,5	5
			1076	694	88
			980	59	18
			1090	84,25	18
			1140	42,75	18

…r Mehle entscheidend für
…oz. Ausmahlung d. h. Voll
…Gehalt des Kornes. Dagegen
…ehl und im 60proz. aus-
…en Gehalt an B_1-Stoff Bei
…ler Anreicherung der Nah-
…für das Vitamin C ist die
…ler Kost von großer Wich
…en Lage, durch die bereits
…eral einem Vitaminmangel
…ung der minderbemittelten
…wirtschaftlichen Gründen

nicht möglich war wird durch Zusammenarbeit zwischen Behörden, Landwirten und Ärzten Abhilfe geschaffen werden müssen. Allerdings hat sich bei eingehenderen Untersuchungen gezeigt, daß gerade bei der Ernährung mehr aus Unkenntnis als aus Armut Fehler begangen werden.

Die Bedeutung einer ausreichenden Vitaminzufuhr gerade bei unseren Kranken darf nicht unterschätzt werden, besonders im Hinblick auf die neu gewonnenen Erkenntnisse über die Häufigkeit von Hypovitaminosen und die Anfälligkeit von Kranken mit Avitaminosen gegenüber allen möglichen Erkrankungen. Was die Ernährung von Kindern betrifft, *ist es von Bedeutung* daß *wahrscheinlich nicht wieder gut zu machende* Schäden für den Organismus durch unzureichende Zufuhr von Vitaminen entstehen können und daß viele Störungen der Gesundheit im späteren Alter ihre Ursache in einer unzureichenden Ernährung des wachsenden Organismus haben

Es besteht kein Zweifel daß die Versorgung mit ausreichenden Mengen von Vitaminen beim Kind und beim Erwachsenen eine wichtige Hilfe darstellt, volle Gesundheit und optimales Wachstum zu erreichen und zu erhalten, was schließlich das letzte Ziel der Ernährungswissenschaft ist

Der Antagonismus der Vitamine in seiner Bedeutung für die Vitamintherapie

Sobald man den Vitaminen im Pflanzenleben ähnliche Aufgaben zuschrieb, wie sie den Hormonen im Tierkörper zukommen, erhob sich ganz von selbst die Frage, ob es auch in der Pflanzenwelt einen eben solchen Vitamin Antagonismus bzw Synergismus gebe, wie man ein antagonistisches bzw synergistisches Verhalten bei den Hormonen kennt. Diese Fragestellung war auch schon deshalb berechtigt, weil man nach der Reindarstellung der Vitamine erkannt hatte, daß man es hier mit fast durchweg hochdifferenten Stoffen zu tun hat. Nun sind schon seit langer Zeit gewisse Beobachtungen bekannt, die auf einen Synergismus bzw Antagonismus der Vitamine hinweisen. Schon vor langer Zeit konnte F G Hopkins im Rattenversuch zeigen, daß Lebertran in sehr großen Mengen, als Zulage zu einer Stammkost verabreicht, schädliche Wirkungen entfaltet, und weiter daß diese Wirkungen ausbleiben, wenn man *gleichzeitig Hefe im Überschuß zuführt.* Umgekehrt wurde von Mouriquand und Michel die wichtige Beobachtung gemacht, daß die antiskorbutische Wirksamkeit von Fruchtsäften gebremst wird durch gleichzeitige Lebertranzufuhr

Dies etwa war bis vor einigen Jahren der Stand unserer Kenntnisse von den Wechselbeziehungen zwischen den Vitaminen. Es ist klar daß tiefere Einblicke in das ganze Gebiet erst gewonnen werden konnten, als man in der Lage

war mit reinen Stoffen zu arbeiten Man hat dabei zunächst das an anderer Stelle beschriebene Bild der A Hypervitaminose näher studiert und gesehen, daß bei solchen Tieren, die A Vitamin in toxischen Dosen erhalten hatten, durch gleichzeitige Zufuhr großer Dosen der wasserlöslichen Vitamine (der Faktoren des B-Komplexes und des Vitamin C) das Auftreten schwerer Erscheinungen verhindert wurde. In ähnlicher Weise gelang es, durch Verfütterung der Vitamine des B-Komplexes die künstlich erzeugten Erscheinungen der D-Hypervitaminose abzuschwächen bzw aufzuheben. Weiter sah man, daß die Symptome des B-Vitaminmangels bei Zufuhr großer Mengen von Vitamin A sich verschlimmerten. Ganz nebenbei sei nur bemerkt, daß anscheinend auch innerhalb der Faktoren, die einer Gruppe zugehören (wie der Gruppe des B-Komplexes) solche Antagonismen vorkommen.

Von besonderem Interesse erschien die Frage des Antagonismus zwischen den Vitaminen A und C, weil in der Pflanze diese beiden Stoffe (der A-Stoff allerdings in Form seiner Vorstufe) regelmäßig zusammen vorkommen. Nachdem von H. v Euler am Meerschweinchen-Skorbut die interessante Beobachtung gemacht worden war daß die Heildosis für das Vitamin C größer gewählt werden muß wenn man gleichzeitig Vitamin A zuführt, haben Wendt und Schröder sich mit dem Antagonismus der beiden Vitamine eingehend beschäftigt. Zwei besonders wichtige Befunde wurden dabei erhoben Die A Hypervitaminose kann durch entsprechende Mengen von Vitamin C verhindert, die Anreicherung des Vitamin A in der Leber durch Vitamin C gehemmt werden.

Nicht unwichtig sind dann des weiteren, auch vom Gesichtspunkte der Therapie aus, die im Experiment sichergestellten Beziehungen zwischen den Vitaminen A und D Sowohl die D- wie die A Hypervitaminose lassen sich durch entsprechende Dosen jeweils des anderen Vitamins bremsen. Man kann also eine unerwünschte bzw übermäßige Wirkung sowohl des A wie des D-Vitamins vermeiden, wenn man beide Vitamine zusammen gibt. Den zahlenmäßig richtigen Verhältnissen wird man wohl am nächsten kommen, wenn man das quantitative Vorkommen in einem Naturprodukt, wie es der Lebertran ist, berücksichtigt. Die hier geschilderten Zusammenhänge könnte man dann ebensogut unter dem Gesichtswinkel einer sinnvollen Synergie betrachten unter Synergie würden wir dabei, wie das an anderer Stelle von uns ausgeführt wurde eine Art der Zusammenwirkung verstehen, „in der gewisse Kraftwirkungen gehemmt und gezügelt werden durch Gegenwirkungen" Ein indirekter Synergismus zwischen dem Vitamin A und D kommt nach Toenes bei Anwendung kleiner Dosen in einer Verstärkung der knochenaufbauenden Wirkung der Vitamine zum Ausdruck.

In den Beispielen, die hier zur Frage des Vitamin Antagonismus angeführt wurden, war stets die stillschweigende Voraussetzung gemacht wor

den, daß die Zusammensetzung der Nahrung im allgemeinen die gleiche blieb, daß eine Verschiebung nur eintrat jeweils in bezug auf die einzelnen Vitamine. Wenn nun aber der Fall eintritt, daß neben der einen Variablen (die Vitamine) noch eine zweite Variable berücksichtigt werden muß, nämlich eine Verschiebung in bezug auf die einzelnen Hauptnährstoffe (Eiweiß Kohlehydrate, Fette, Mineralstoffe) dann werden die Verhältnisse von Grund auf andere. Dann ist es nämlich völlig unmöglich, die Wirkung jedes einzelnen dieser Stoffe, die selbst in qualitativer und quantitativer Beziehung beeinflußt und abgeändert werden kann, zu beurteilen das gilt in ganz besonderem Maße dann, wenn etwa ein veränderter Funktionszustand der innersekretorischen Apparate in Betracht gezogen werden muß Die zu berücksichtigenden Beziehungen haben wir in der folgenden Weise formuliert

1 Es besteht eine ausgesprochene Abhängigkeit des Vitaminbedarfs von dem Gehalt der Nahrung an den einzelnen Hauptnährstoffen am bekanntesten sind die Beziehungen der Vitamine B_1 und B_2 zum Kohlehydratstoffwechsel der Bedarf des Organismus an B_1 wahrscheinlich auch an B_2, geht parallel mit der Menge der umgesetzten Kohlehydrate (Cowgill Abderhalden und Mitarbeiter) während Fette eine Sparwirkung erkennen lassen (Evans, Guerrant Dutcher u. a.) Erhöhung des Gesamtstoffwechsels bedeutet ganz allgemein eine Steigerung des Vitaminbedarfs

2 Die Funktion der Vitamine ist aufs engste verbunden mit den Mineralstoffen als Beispiel diene hier die Abhängigkeit des Vitamin D-Bedarfs von dem Quotienten Ca P in der zugeführten Nahrung Andererseits haben McCollum, Mattill, Waddell und Steenbock beobachtet, daß Eisensalze eine zerstörende Wirkung auf die Vitamine A und E besitzen.

3 Es bestehen genetische, synergistische und antagonistische Beziehungen zwischen den Vitaminen und Hormonen. Erinnert sei nur an den Antagonismus zwischen dem Vitamin A und dem Schilddrüseninkret (Abelin)

Die hier geschilderten Beziehungen haben nicht nur theoretisches, sondern auch praktisches Interesse. Man denke nur an den Fall, daß man bei Zuständen, die an Hypovitaminose denken lassen, den Wunsch hat, zu therapeutischen Zwecken gleichzeitig mehrere Vitamine zu verabreichen, d h. eine Schrotschußtherapie zu treiben, wie dies von amerikanischen Autoren ausgedrückt worden ist. Hierzu wäre zu sagen, daß außer bei den Krankheitszuständen, bei denen entweder eine allgemeine Vitaminverarmung oder ein erhöhter Vitaminbedarf des Organismus angenommen werden muß, unser Bemühen darauf gerichtet sein muß in einem gegebenen Fall zu entscheiden an welchen Vitaminen ein relativer oder absoluter Mangel vorliegt. Die spezifische Therapie ist damit gegeben.

Kombinationspräparate werden weder grundsätzlich abgelehnt noch grundsätzlich empfohlen werden können. Man muß vielmehr die Mengenverhältnisse der in den einzelnen Kombinationen vorhandenen Vitamine berück

sichtigen. Man darf allerdings dabei nicht vergessen, daß die Wirkung eines Vitamins durch die eines antagonistisch wirkenden aufgehoben bzw. abgeändert werden kann.

In den Beziehungen zwischen den Vitaminen ist also der quantitative Faktor geradezu von entscheidender Bedeutung. Wenn wir uns in der Natur umsehen, so finden wir das ideale Gleichgewicht zwischen den Vitaminen A und D verwirklicht in dem Naturprodukt, das den reichsten Gehalt an den beiden fettlöslichen Vitaminen aufweist, nämlich im Lebertran.

Bei Tranen, die einer weitgehenden chemischen Raffinierung unterworfen worden sind, kann dagegen dieses Verhältnis gestört sein, weil das labilere Vitamin A im Verhältnis zu dem stabileren Vitamin D leichter zerstört wird. Es wird Aufgabe der Zukunft sein, die quantitativen Beziehungen der Vitamine in reinen Naturprodukten auf das sorgfältigste zu studieren. Vielleicht ist aber auch ein durch chemische Eingriffe bei der Reinigung wenig veränderter Lebertran den künstlichen Kombinationen der reinen Vitamine allein schon deshalb überlegen, weil bei dem Naturprodukt die Resorptionsbedingungen besonders günstig sind. Selbstverständlich können auch künstliche Produkte, wie z. B. das Detavit, das eine Mischung von Vitamin A und D darstellt, so hergestellt sein, daß sie der idealen Forderung vollauf entsprechen. Für das Detavit hat jedenfalls die praktische Erfahrung eine ausgezeichnete Brauchbarkeit erwiesen.

Zu der bereits berührten Frage, welche Bedeutung dem Antagonismus der Vitamine im Pflanzenkörper selbst zukommt, seien noch einige Bemerkungen angefügt. Von dem Augenblicke an, als genaue zahlenmäßige Angaben über die Verteilung der einzelnen Vitamine in tierischen und pflanzlichen Produkten vorlagen, konnte man versuchen, durch Betrachtung der erhaltenen Werte nach gewissen Gesetzmäßigkeiten zu suchen. Freilich waren wir uns darüber klar, daß die meisten der Produkte des Tier- oder Pflanzenreiches, die uns als Nahrungsmittel dienen, nur Teile eines pflanzlichen Organismus sind, so daß es nicht erlaubt ist, von einer funktionellen Einheit zu sprechen, in der allein Wechselbeziehungen überhaupt einen Sinn haben können. Das gilt ganz besonders für die Verhältnisse in den tierischen Organen, die große Verschiedenheiten hinsichtlich des Vitaminvorkommens und der quantitativen Beziehungen aufweisen. Einiges läßt sich immerhin besonders bei den Erzeugnissen des Pflanzenreiches aussagen. Das Vitamin C findet sich hauptsächlich in den grünen Pflanzenteilen, der Vitamin B-Komplex hingegen in denjenigen Teilen der Pflanze, in denen Kohlehydrate angehäuft sind; unwillkürlich denkt man hier an die engen Beziehungen des Vitamin B-Komplexes zum Kohlehydratstoffwechsel. Es ist also ohne weiteres verständlich, daß es uns als das Naturgegebene erscheint, wenn wir unsere Kohlehydrate in der Form von genuinen Naturprodukten aufnehmen, in denen sozusagen mit den Kohlehydraten gleichzeitig die für seine Verwertung not-

Tabelle 1 Gehalt einiger Nahrungsmittel an den wichtigsten Vitaminen in γ pro 100 g

Nahrungsmittel	Vitamin A (Carotin)	Vitamin B_1	Vitamin B_2 (Flavin)	Vitamin C	Vitamin D
Rindfleisch	Spur — 150	120	280	0 — Spuren	—
Schweinefleisch	Spur — 150	640	—	0 — Spuren	—
Kuhmilch	600	45	100	500—1 000	0,2—0,1
Kartoffeln	—	80	40—80	10 000	—
Kopfsalat	1500	180	um 100	8 000	—
Mohrrüben	7 500—21 000	120	20	20 000	—
Blumenkohl	800—3 000	220	—	50 000	—
Spinat	750—18 000	140	160	8 000	—
Apfelsinen	Orangenöl bis 1 500	80	Spuren	50 000 bis 100 000	40—400
Lebertran	3 000 bis 150 000	—	Dorschleber frisch 58	—	0,4—20
Butter	900—15 000	—	—	—	—

Tabelle 2. Vitamin C Gehalt von Nahrungsmitteln, chemisch (Tillmans) und biologisch (v Hahn) bestimmt. (Die Angaben für ME = Meerschweinchenseinheit beziehen sich auf 100 g Substanz)

Nahrungsmittel	Tillmans ME	v Hahn ME
Himbeere	35	50
Stachelbeere	50—65	50
Apfel	10—20	10—12
Pflaume	10—20	10
*Grünkohl	210—220	150
Rosenkohl	235	100
*Spinat	60	16
*Tomate	60—70	20—50
Kohlrübe	65	83
*Karotten	35	>10
Apfelsine	110—115	200
Citrone	100—110	200
Mandarine	15—70	50

* Enthalten deutliche Mengen Vitamin A bzw Provitamin in Form des Carotins neben Vitamin C.

wendigen Mengen des B-Komplexes aufgenommen werden. In diesem Gedanken liegt gleichzeitig der Hinweis auf die Naturwidrigkeit, die in der Zerreißung der natürlichen Zusammenhänge liegt, wenn man, statt das ganze Korn zu verwenden, die Kohlehydrate von ihren Vitaminen trennt und statt des Vollkorns ein weitgehend „gereinigtes" (seiner Vitamine und Mineralstoffe beraubtes) Mehl zur Brotbereitung verwendet (s Tabelle 1)

Noch eine Frage soll in diesem Zusammenhang aufgeworfen und kurz erörtert werden die Frage nämlich, ob das gleichzeitige Vorkommen von zwei

Vitaminen in Nahrungsmitteln, von denen wir wissen, daß sie in antagonistischen Beziehungen zueinander stehen berücksichtigt wird in dem Sinne, daß die zahlenmäßige Ermittlung eines Stoffes ohne weiteres einen Rückschluß zuläßt auf seinen biologischen Wirkungswert, weil dabei die Gegenwirkung des anderen Stoffes nicht außer acht gelassen werden darf Zur Prüfung dieser Frage schien es uns wertvoll zu sein, einen Vergleich des Ergebnisses der chemischen und biologischen Untersuchung einiger Nahrungsmittel durchzuführen. In der folgenden Tabelle 2 ist verzeichnet der Vitamin-C-Gehalt von Nahrungsmitteln, einmal auf chemischem und dann auf biologischem Wege ermittelt.

Die Tabelle 2 läßt klar erkennen, daß in den Nahrungsprodukten, bei denen außer Vitamin C keine wesentlichen Mengen eines anderen Vitamins enthalten sind, die Ergebnisse der biologischen und chemischen Prüfung weitgehend übereinstimmen. Ganz anders liegen die Dinge bei denjenigen Pflanzenprodukten, die außer Vitamin C noch das Provitamin A in Form des Carotins enthalten. Hier besteht eine große Spanne zwischen dem hohen mit chemischer Methodik gefundenen, und dem weit niedrigeren auf biologischem Wege erhaltenen Wert. Man muß diesen Feststellungen entnehmen daß ein Teil der Wirkung des Vitamin C aufgehoben wird durch die Wirkung des Provitamin A

Bei den an Vitamin C sehr reichen Apfelsinen und Zitronen liegen die Verhältnisse genau umgekehrt. Hier ergibt die biologische Bestimmung weit höhere Werte als die chemische. Zur Erklärung dieser Feststellungen haben wir daran gedacht, daß ähnlich wie bei anderen Vitaminen, z. B beim Lactoflavin, das Vitamin C in Naturprodukten von aktivierenden Substanzen begleitet sein kann, deren Wirksamkeit sich nicht bei der chemischen, wohl aber bei der biologischen Prüfung enthüllt.

Die hier in kurzem dargelegten Wechselbeziehungen zwischen den Vitaminen haben sicherlich eine weit über das Gebiet des Theoretischen hinausgehende praktische Bedeutung und müssen unbedingt bei allen weiteren Forschungen auf das sorgfältigste berücksichtigt werden.

---

ist der Stil so fließend, daß es eigentlich ein Vergnügen ist, sich mit diesem schwierigen Stoff zu befassen. Die Schrift bedeutet für den in der Praxis stehenden Arzt einen großen Gewinn. Ich glaube somit das interessante Buch nur warm empfehlen zu können

A. Mayer, Tübingen

Zentralblatt für innere Medizin. Als Fachmann von Namen gibt uns der Verf. ein umfassendes und formvollendetes Bild von dem Menstruationszyklus und der Physiologie und Pathologie der Generationsorgane der Frau. Wir sehen, wie das ganze organismische Zusammenspiel der Genitalsphäre in inniger Wechselbeziehung zum übrigen endokrinen System steht, welches durch die übergeordnete Hypophyse in seiner Funktion bestimmt wird. Die mannigfaltigen Erkenntnisse, die uns dank der Forschungen der letzten Zeit einen tiefen Einblick in den feinen Regulationsmechanismus des Körpers durch die Hormone und ihre gegenseitige Abgestimmtheit und Beziehungen zum vegetativen Nervensystem ermöglicht haben, hat der Verfasser mit großer Übersicht in seiner Darstellung verwertet. Die Resultate der experimentellen Forschung sind sorgfältig kritisch verarbeitet und zu einem abgerundeten Bild verwertet.

Coester, Frankfurt